

サラブレッド馬における
静脈麻酔薬アルファキサロンの臨床薬物特性に関する研究

2019 年

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

和久野 愛

サラブレッド馬における
静脈麻酔薬アルファキサロンの臨床薬物特性に関する研究

和久野 愛

略 語 説 明

AUC_{0-inf}; area under the blood concentration-time curve (無限時間までの血中濃度時間曲線下面積)

AUC_{0-tlast}; area under the blood concentration-time curve (最終定量時間までの血中濃度時間曲線下面積)

AUMC_{0-inf}; area under the first movement curve (無限時間までの1次モーメント曲線下面積)

AUMC_{0-tlast}; area under the first movement curve (最終定量時間までの1次モーメント曲線下面積)

Cl; clearance (総クリアランス)

CRI; constant rate infusion (持続静脈内投与)

DAP; diastolic arterial pressure (拡張期動脈圧)

ET_{SEVO}; end tidal sevoflurane concentration (終末呼気セボフルラン濃度)

GABA_A; gamma aminobutyric acid A (ガンマアミノ酪酸 A)

HR; heart rate (心拍数)

IPPV; intermittent positive pressure ventilation (間歇的陽圧換気)

JRA ; Japan Racing Association (日本中央競馬会)

LCP; locking compression plate (ロックングコンプレッションプレート)

MAP; mean arterial pressure (平均動脈圧)

PaCO₂; arterial partial pressure of CO₂ (動脈血二酸化炭素分圧)

PaO₂; arterial partial pressure of O₂ (動脈血酸素分圧)

PIVA; partial intravenous anesthesia (部分的静脈麻酔)

RR; respiratory rate (呼吸数)

SAP; systolic arterial pressure (収縮期動脈圧)

$t_{1/2}$; elimination half life (消失相半減期)

TIVA; total intravenous anesthesia (全静脈麻酔)

V_{dss} ; volume of distribution at steady state (定常状態分布容積)

目 次

| | |
|---|----|
| 緒 論 | 1 |
| 第 1 章：メデトミジン－ミダゾラム鎮静下でのアルファキサロン，ケタミンおよびチオペンタールの導入・覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環系に及ぼす影響の比較 | |
| 1. 緒 言 | 6 |
| 2. 材料および方法 | |
| 1) 供試馬 | 8 |
| 2) 麻酔および実験プロトコール | 9 |
| 3) 導入および覚醒の評価 | 10 |
| 4) 統計解析 | 11 |
| 3. 結 果 | 11 |
| 4. 考 察 | 12 |
| 5. 小 括 | 16 |
| 6. 図 表 | 17 |
| 第 2 章：メデトミジン－ミダゾラム鎮静下での異なる 2 用量におけるアルファキサロンの薬物動態学および薬力学的特性の評価 | |
| 1. 緒 言 | 23 |
| 2. 材料および方法 | |
| 1) 供試馬 | 25 |

| | |
|--------------------|----|
| 2) 麻酔および実験プロトコール | 25 |
| 3) 導入および覚醒の評価 | 26 |
| 4) 血漿中アルファキサロン分析 | 27 |
| 5) アルファキサロンの薬物動態解析 | 28 |
| 6) 統計解析 | 28 |
| 3. 結果 | 29 |
| 4. 考察 | 30 |
| 5. 小括 | 34 |
| 6. 図表 | 35 |

第3章：長時間に及ぶ内固定術においてセボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン＋メドミジン持続静脈内投与を併用した麻酔法により麻酔管理を行った1症例

| | |
|------------|----|
| 1. 緒言 | 42 |
| 2. 材料および方法 | |
| 1) 症例馬 | 44 |
| 2) 麻酔および器械 | 44 |
| 3) 外科手術 | 46 |
| 3. 結果および考察 | 46 |
| 4. 小括 | 49 |
| 5. 図表 | 50 |
| 総括 | 53 |

引用文献 57

謝 辞 69

緒 論

トップアスリートである現役のサラブレッド競走馬は、日頃から高強度なトレーニングを課せられ、肉体的にも精神的にも極限状態に置かれていることから、運動器疾患のみならず多種多様な疾病を発症する [82]。これらの疾病の治療には、全身麻酔下での外科手術が選択されることも多い。中でも、早期競走復帰を目的とした整形外科手術（骨片摘出術や内固定術）が手術数全体の約 70%を占めるが、その他にも、プアパフォーマンスの改善を目的とした上気道の形成手術、救命を目的とした開腹手術、気性の改善を目的とした去勢手術など、その手術内容は多岐にわたっている [82]。このように手術技術の向上に伴って手術内容は多様化してきており、近年では日本中央競馬会（JRA）施設内における総手術件数は年々増加傾向にある。それと同時に、手術内容に応じた高度な麻酔管理技術も要求されるようになっていく。

馬では麻酔関連事故の発生率が約 1%と報告されており [80]、この数字は犬および猫での約 0.1% [15] と比較して格段に高い。中でも、サラブレッドは体重が 500 kg 前後と大型であることに加え、気性が激しく興奮しやすいことから、倒馬時あるいは起立時に複雑骨折などの致命的な事故が発生しやすい。また、麻酔薬の呼吸循環抑制作用により末梢組織への酸素供給量が低下すると、ミオパチーや X 大腸炎などの術後合併症の発生リスクも高まる [32, 63, 80]。このように馬特有の事情があるため、手術内容に応じた麻酔効果が得られたうえで、導入および覚醒が円滑であり、呼吸循環抑制が最小限であることが、理想的な馬の麻酔法の条件となる。これまでも種々の麻酔薬を使用した麻酔プロトコールが数多く報告されているが、すべての麻酔薬には副作用があるため、これらの条件を完璧に満たす麻酔法は存在せず、麻酔関連事故の発生率を限りなくゼロに近づけるための研究が続けられている。

馬の外科手術のうち、手術件数の大半を占める整形外科手術や開腹手術などは呼吸循環管理や麻酔深度の調節性などの理由により、吸入麻酔が選択される。一方、

外傷縫合手術や去勢手術など、短時間（30～60分程度）で終了する手術では、通常、解離性麻酔薬であるケタミン、 α_2 受容体作動薬（ α_2 作動薬）および中枢神経弛緩薬などを組み合わせた全静脈麻酔（TIVA）が選択される。しかし、ケタミンは国際的な規制により多くの国において、近い将来その使用が難しくなることが予測されるため、ケタミンを用いないTIVAの開発が喫緊の課題となっている。ヒトおよび小動物領域で広く用いられているプロポフォールは、作用発現が迅速で作用時間は短く [44, 66]、かつ体内蓄積は最小限である [58] と報告されており、TIVAに適した薬物であるといえる。しかし、馬では導入時にパドリングや前肢の筋硬直などの予測不能な行動を示すこと [8, 9, 47, 48, 61]、麻酔維持期に呼吸抑制を引き起こすことから、研究目的の場合を除き、プロポフォール単独での導入や維持は適切でないとされている [52, 57]。これらの背景から、馬ではさまざまな麻酔薬の組み合わせが報告されているものの、依然としてケタミンを用いた麻酔法が選択される現状があり、新しい麻酔薬の研究とその臨床応用が求められている。

プロジェステロンの類似物であるアルファキサロン（3 α -hydroxy-5 α -pregnane-11, 20-dione）は、中枢神経系のガンマアミノ酪酸 A（GABA_A）受容体に結合し、意識消失と筋弛緩をもたらす神経刺激性合成ステロイドである。アルファキサロンは、1971年にアルファドロンとの合剤として、ヒト用は“Althesin”，動物用は“Saffan”の商品名で市販が開始された。しかし、これらの製剤は、ポリオキシエチル化されたヒマシ油である Cremophor-EL に溶解されており、副作用としてヒスタミン遊離作用によるアナフィラキシー反応を引き起こすことが報告されたため、1980年代半ばには販売中止となった [16, 20]。その後、アルファキサロンを 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin に溶解した新しい製剤が開発され、現在では世界各国で、犬および猫用の注射麻酔薬として認可されており [49, 50, 55, 56]、日本でも 2014年2月に“アルファキサン®”として、市販が開始された。アルファキサン®は、

無色透明の水溶性，等張性の液体であり，組織刺激性が弱く，保存性に優れるなどの特徴を有する [28]。薬物動態は，肝臓で速やかに代謝された後，尿中や胆汁に排泄され，代謝物は活性を持たないため，覚醒がスムーズであるとされている [22, 76]。

アルファキサロンは，犬 [44] および猫 [76] において，麻酔前投薬を併用することにより，円滑な導入および良好な筋弛緩が得られ，循環抑制は最小限であり，さらには穏やかな覚醒が得られることが報告されており，小動物領域での臨床応用が進んでいる。しかし，馬においては，導入薬または去勢手術での TIVA 薬としての実験的な使用が報告されてはいるものの [19, 29, 40, 42, 45, 59]，その情報は限られており，臨床応用に向けての十分な検討はなされていない。馬においても小動物と同様の効果が得られれば，麻酔法の選択の幅が格段に広がることが期待される。そこで本論文では，サラブレッド競走馬におけるアルファキサロンの臨床薬物特性を明らかにすることを目的に，以下の 3 実験を行った。

まず第 1 章では，サラブレッドにおけるアルファキサロンの麻酔導入薬としての有用性を明らかにすることを目的とし，古くから馬で臨床応用されている静脈麻酔薬（ケタミンおよびチオペンタール）とアルファキサロンとを同一条件下で比較した。導入期および覚醒期における行動学的臨床特性を評価するとともに，麻酔中の呼吸循環系指標の経時的変化について比較検討した。

次に第 2 章では，サラブレッドにおけるアルファキサロンの臨床薬理学特性を明らかにすることを目的とし，通常の単回投与量（1.0 mg/kg）に加え，その 2 倍量（2.0 mg/kg）における薬物動態学および薬力学的特性を評価した。併せて，投与量の違いが導入・覚醒ならびに呼吸循環系に及ぼす影響について比較検討した。

最後に第 3 章では，第 1 章および第 2 章の結果をもとに，吸入麻酔薬とアルファキサロンを組み合わせた部分的静脈麻酔（PIVA）について検討した。麻酔時間が 3

時間以上に及ぶ内固定術 1 症例において、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロ
ン-メデトミジン持続静脈内投与（CRI）を併用した PIVA により麻酔管理を行い、
麻酔効果および臨床有用性を検証した。

第 1 章

メドミジン-ミダゾラム鎮静下でのアルファキサロン, ケタミンおよび
チオペンタールの導入・覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環系に及ぼす影響の比較

1. 緒言

アルファキサロンは、犬 [46] および猫 [81] において、麻酔前投薬を併用することにより、円滑な導入および良好な筋弛緩が得られ、循環抑制は最小限であり、穏やかな覚醒が得られることが知られている。馬においても、アルファキサロンの実験的な使用がいくつか報告されており [19, 29, 40, 42, 45, 59]、Goodwin らは、アセプロマジン、キシラジンおよびグアイフェネシンを前投与した後に、アルファキサロンで導入した馬では、円滑な導入と良好な覚醒を特徴とする短時間麻酔の状態が得られたと報告している [27]。

一般的な麻酔導入薬としては、アルファキサロンの他に、ケタミン、チオペンタールあるいはプロポフォールなどが知られている。解離性麻酔薬であるケタミンは、馬属において麻酔導入薬や静脈麻酔の一部として広く使用されている。適切な麻酔前投与がされていれば、ケタミンは速やかで円滑な導入をもたらすとともに、強力な鎮痛作用を発現し、循環抑制を最小限に留める [11, 54]。しかし、覚醒期において、興奮、一時的な運動失調、筋硬直などを引き起こすことがある [54, 74]。超短時間作用型バルビツール酸系麻酔薬であるチオペンタールは、適切な麻酔前投与がされていれば、ケタミンと同様に速やかで円滑な導入をもたらす [11, 75] 古典的な薬物である。すでに発売されていない国もあるが、現在も馬の麻酔導入薬として使用され続けている。しかし、倒馬直後に不整脈、低換気症または短時間持続型の無呼吸がみられることがある [1, 11]。中枢神経系の GABA_A 受容体に作用するプロポフォールは、小動物領域では頻繁に使用されており、作用発現が迅速であることや、円滑な覚醒が得られることが知られている [44, 66]。しかし、馬では導入時に激しいパドリングなどの副作用がみられることから、プロポフォール単独での導入は望ましくないと報告されている [52, 57]。

サラブレッドに対して、これらの薬物とアルファキサロンを同一条件下で比較し

た研究はこれまで見当たらない。そこで、アルファキサロンと他の麻酔導入薬の臨床特性を比較調査する実験を設定するにあたり、プロポフォールは前述した理由により比較対象から除外し、ケタミンとチオペンタールを選択した。

馬の臨床現場においては、麻酔導入するにあたり人馬の安全を確保するため、麻酔前投薬の投与が必須である [54, 57]。 α_2 作動薬であるメデトミジンは、他の α_2 作動薬に比べて鎮静作用が強力であり、 α_2 受容体への選択性も高い [12, 13, 71, 79]。また、ベンゾジアゼピン誘導体であるミダゾラムと併用することで、より良好な鎮静および筋弛緩が得られることが知られている [43]。そこで、麻酔前投薬としてメデトミジンとミダゾラムを選択した。

第 1 章では、サラブレッドにおいてメデトミジン-ミダゾラム鎮静下でのアルファキサロン、ケタミンおよびチオペンタールによる導入・覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環系指標に及ぼす影響を比較検討した。これにより、サラブレッドにおける麻酔導入薬としての有用性を検証した。

2. 材料および方法

1) 供試馬

サラブレッド 6 頭 (雄 4 頭, 雌 2 頭) を, 無作為に 1~6 に分類し, 実験に供試した。年齢と体重の中央値 (範囲) は, 3.1 歳 (2.9~3.3 歳), 436 kg (370~484 kg) であった。すべての馬は, 実験前の身体検査において臨床的に健康と診断された。麻酔前 12 時間は絶食とし, 自由飲水のみとした。本実験を盲目的無作為クロスオーバー法により行い, 最低 2 週間の休薬期間を設け, 同一馬を 3 回の実験に供試した。本実験は, 日本中央競馬会競走馬総合研究所の動物実験ガイドラインに則して実施された (承認番号: 2014-M1)。

2) 麻酔および実験プロトコール

すべての実験をパッドが敷かれた覚醒室（6×6 m）で行った。薬物投与のため、左外頸静脈に 14G-60 mm カテーテル（スーパーキャス 14G，メディキット，東京）を留置した。薬物投与前に，心拍数（HR）を聴診により，呼吸数（RR）を視認により測定し，これらを基準値とした。メデトミジン（6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$: Dorbene, Vetcare Oy, Salo, Finland）およびミダゾラム（20 $\mu\text{g}/\text{kg}$: ドルミカム，アステラス製薬，東京）を同一シリンジにて静脈内投与した。なお，供試馬 5 の 2 回目の実験および供試馬 3 の 1 回目の実験では，十分な鎮静状態を得るためにメデトミジンの追加投与（2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）が必要であった。麻酔前投与の 10 分後に再度，HR および RR を測定した。その後，アルファキサロン（1.0 mg/kg : Alfaxan, Jurox Pty Ltd, NSW, Australia），ケタミン（2.5 mg/kg : ケタラール，第一三共製薬，東京）およびチオペンタール（4.0 mg/kg : ラボナール，三菱田辺製薬，大阪）のいずれかを 10 秒以上かけて急速静脈内投与した。麻酔導入の際，供試馬に頭絡とロープを装着し，ロープを壁の高所に設置された環に通すことで頭部をコントロールし，スイングドアを用いて保定した。馬が胸骨臥位の姿勢になったところでスイングドアを開放し，右側横臥位の姿勢とした。実験中の馬に対しては，室内気吸入下での自発呼吸管理を実施した。

麻酔導入薬の投与終了を 0 分点に設定した。HR および RR を，鎮静前（基準値），鎮静 10 分後，0 分点から 5 分ごとに，HR および RR を聴診および視認によって測定した。麻酔導入直後から AB 誘導の心電図を連続的に記録した。トランスデューサー（バイオトランスキット BTK-TAS-0017，バイオセンサーズジャパン，東京）は胸骨柄の高さに設置し，ゼロ校正を行った。顔面動脈，顔面横動脈，中足動脈のいずれかに 20G カテーテル（サーフロー 20G 2”，テルモ，東京）を留置し，麻酔監視システム（BSM-2300，日本光電，東京）を用いて，循環系指標として，収縮期動

脈圧 (SAP), 平均動脈圧 (MAP) および拡張期動脈圧 (DAP) を 5 分ごとに記録した。循環系指標の記録と同じタイミングで, 動脈血を採取し, 直ちに血液ガス分析装置 (ABL800 FLEX, ラジオメーター, 東京) により動脈血酸素分圧 (PaO₂), 動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) および pH を測定した。麻酔深度を示す徴候 (眼瞼反射, 眼振の有無) を連続的にモニタリングした。最初に体動が認められた時点で, 静脈カテーテルを除くすべての機器を取り外し, 自由起立が可能な状態とした。

3) 導入および覚醒の評価

麻酔導入薬投与終了から横臥位になるまでの時間 (導入時間) を測定した。覚醒室の床から 3 m の高さに設置した広視野高解像度カメラを用いて, 導入および覚醒を連続的にモニターし, DVD に録画した。倒馬および覚醒の質を, Table 1-1 に示した Mama らの 5 段階の評価法 [48] を用いて, 5 人の熟練した麻酔医が録画・編集した画像を元に盲目的に評価し, スコアの中央値を算出した。倒馬および覚醒スコアの詳細は, 倒馬 ; G5 (excellent ; 円滑で速やかな倒馬, 良好な筋弛緩), G4 (good ; 円滑な横臥への移行, 頭や肢の小さな動き), G3 (fair ; 横臥までにやや時間を要し, 4 と比較して筋緊張や肢の動きを伴う), G2 (marginal ; 起立から横臥への移行時における筋活動の増加), G1 (poor ; 起立から横臥への移行時に激しく暴れる, 肢のパドリング, 協調的筋活動の増加) および覚醒 ; G5 (excellent ; 運動失調を伴わずに, あるいは最小限の運動失調を伴い, 1 回の試みで円滑に起立), G4 (good ; 若干の運動失調を伴い, 1 回の試みで起立), G3 (fair ; 2 回以上の試みで, 穏やかに起立), G2 (marginal ; 何回か非協調的な動きで起立を試み, 軽度の外傷を負う場合もある), G1 (poor ; 何回か非協調的な動きで起立を試み, 重度あるいは致命的な負傷に至る) とした (Table 1-1)。また, 0 分点から最初の体動, 最

初の頭部の拳上，胸骨臥位，最初の起立の試みおよび起立までに要した時間（起立時間）を記録した。

4) 統計解析

すべてのデータを中央値（範囲）で表し，マイクロソフト エクセル マクロアプリケーション（Excel 統計 ver.7.0；エスミ，東京）を用いて，ノンパラメトリック法で解析した。呼吸循環系のデータを Friedman 検定で分析し，有意差が認められた場合，薬物間の比較には Steel-Dwass 法，同一薬物での基準値と各測定値との比較には Steel 法を用いた。薬物間の導入および覚醒のデータの比較については，Friedman 検定で分析し，有意差が認められた場合，Steel-Dwass 法を用いた。統計的有意差を $P < 0.05$ とした。

3. 結果

導入スコアを Table 1-2 および Figure 1-1 (A) に示した。導入スコアは，アルファキサロンが G4 (G3~5)，ケタミンが G5 (G4~5)，チオペンタールが G4.5 (G3~5) であり，3 薬物間に有意差は認められなかった。ケタミンを投与したすべての馬では，G4 以上であり，胸骨臥位から横臥位へ円滑に移行した。一方，アルファキサロンを投与した 6 頭中 2 頭，チオペンタールを投与した 6 頭中 1 頭において，G3 であり，倒馬の際に軽度の筋硬直または四肢の動きが認められた。導入時間は，ケタミン (67 (53~89) 秒) が，アルファキサロン (49 (40~51) 秒) およびチオペンタール (48 (43~50) 秒) より長かった。アルファキサロンを投与した 6 頭中 3 頭において，倒馬直後に不随意性の活発な眼瞼の動きや眼振が認められたが，それらの症状は数分で消失した。

循環系指標の経時的変化を Table 1-3 に示した。アルファキサロンおよびケタミンでは、麻酔前投薬の投与後および麻酔中の HR は基準値より低値を示したが、全測定時間で 3 薬物間に有意差は認められなかった。また、SAP、MAP および DAP は全測定時間で 3 薬物間に有意差は認められなかった。

呼吸系指標の経時的変化を Table 1-4 に示した。ケタミンを投与した 6 頭中 4 頭およびチオペンタールを投与した 6 頭中 1 頭でパンティング（速く浅い呼吸）や呼気の停止（長い吸気相に続く呼気相における数秒の一時的な呼気の停止）などが認められた。一方、アルファキサロンを投与した 6 頭中 5 頭は安定した呼吸リズムを維持していた。3 薬物とも、麻酔中の RR は基準値に比較して低値を示したが、全測定時間で 3 薬物間に有意差は認められなかった。さらに、PaO₂、PaCO₂ および pH は全測定時間において 3 薬物間に有意差は認められなかった。

覚醒スコアを Table 1-2 および Figure 1-1 (B) に示した。覚醒スコアは、アルファキサロンが G4.5 (G3~5)、ケタミンが G3.5 (G2~5)、チオペンタールが G4 (G2~5) であり、3 薬物間に有意差は認められなかった。アルファキサロンを投与したすべての馬では、G3 以上であったが、ケタミンを投与した 6 頭中 2 頭およびチオペンタールを投与した 6 頭中 1 頭は G2 と評価された。各覚醒所見の発現時間を Table 1-5 に示した。最初の体動までの時間は、3 薬物間に有意差は認められなかった。しかし、起立時間については、アルファキサロン (44 (40~63) 分) およびチオペンタール (39 (30~58) 分) が、ケタミン (25 (18~26) 分) より長かった。

4. 考 察

麻酔前投薬によって適切な鎮静と筋弛緩が得られていない場合、ケタミンおよびチオペンタールによる麻酔導入は、興奮、振戦あるいは筋硬直を引き起こすことが

ある [11, 54]。馬において、 α_2 作動薬は、麻酔導入前の鎮静および筋弛緩を主な目的として使用される。そこで本章では、 α_2 作動薬の中でも鎮静作用が強力であること、また、他の α_2 作動薬に比べて α_2 受容体への選択性が高い [12, 13, 71, 79] ことから、麻酔前投薬としてメデトミジンを選択した。一方、Goodwin らの予備試験においては、ロミフィジンによる鎮静後にアルファキサロンで麻酔導入した際、興奮し激しく暴れてコントロール困難な状態に陥ったことが報告されている [27]。ベンゾジアゼピン誘導体であるミダゾラムは、短時間の運動失調や姿勢動揺をもたらす [37]。また、ケタミンによる導入の際にみられる異常な興奮を抑制し、筋弛緩を増強することも知られている [2]。さらには、 α_2 作動薬とベンゾジアゼピンを併用することにより、各々単独で使用するのに比較して、呼吸循環抑制を引き起こすことなく、より良好な鎮静状態をもたらすとも報告されている [43]。これらのことから、本実験では十分な鎮静および筋弛緩が得られることを期待し、麻酔前投薬としてメデトミジンおよびミダゾラムを選択した。

導入スコアは、3 薬物間に有意差は認められず、倒馬の質は臨床的に許容できるものであった。ケタミンを投与したすべての馬では、胸骨臥位から横臥位へ円滑に移行した。一方、アルファキサロンおよびチオペンタールを投与した馬の数頭では、導入前に十分な鎮静状態が得られていたにも関わらず、倒馬の際に軽度の筋硬直または四肢の動きが認められた。過去の研究から、アルファキサロンおよびチオペンタールでの導入には、麻酔前投薬にグアイフェネシンを併用することで倒馬の質が向上する可能性が考えられる [10, 23, 29]。

導入時間については、ケタミンが他の 2 薬物に比較して長かった。過去の研究では、ロミフィジンによる鎮静後、ケタミンおよびジアゼパムを投与した際の導入時間は 63.8 秒であったと報告されている [41]。また、ケタミン、プロポフォールおよびチオペンタールの比較研究においても、導入時間はケタミンが最も長く、チオ

ペンタールが最も短かったことが報告されている [23]。さらに、他の研究では、ケタミンはアルファキサロンよりも導入時間が長かったと報告されている [42]。これらの結果は、本実験における結果と類似していた。

アルファキサロンおよびケタミンでは、麻酔前投薬の投与後および麻酔中に HR が減少した。過去の研究では、アルファキサロンおよびケタミンともに HR に及ぼす影響には有意差がないことが報告されている [40, 42]。一方、メデトミジン (5~10 µg/kg) の静脈内投与後に HR が減少することが報告されている [78]。これらのことから、本実験での麻酔中における HR の減少は、麻酔導入薬そのものではなくメデトミジンの投与に起因していると考えられた。

馬における過去の研究では、ケタミンによる循環抑制は軽微であると報告されている [36, 54]。また、アルファキサロンによる循環系機能への影響は最小限であると報告されている [30]。一方、チオペンタールは循環抑制を引き起こすことがあるが [67]、必ずしも起こるわけではないとも報告されている [72]。本実験では、3薬物間で動脈血圧に及ぼす影響に有意差は認められなかった。本実験では、心拍出量を測定していないため、循環系機能の評価は不十分ではあるが、3薬物とも、麻酔中の循環系機能は臨床的に許容できる範囲内で維持されていたと考えられた。

RR は、呼吸様式の相違にも関わらず、3薬物間に有意差は認められなかった。麻酔中の PaCO₂ はすべての馬で 50 mmHg 前後を維持していたものの、PaO₂ は平常時の馬の値 (95 mmHg) に比較して低値であった [40]。このことから、臨床現場において、これら 3薬物を使用する場合には、経鼻挿管による純酸素吸入が推奨される。

覚醒スコアは、アルファキサロンを投与したすべての馬で G3 以上であり、わずかに運動失調を伴う程度で円滑に起立した。チオペンタールおよびケタミンを投与した馬では、数頭が G2 と評価されたものの、3薬物間で覚醒スコアに有意差は認めら

れなかった。既報において、麻酔前投薬が覚醒に影響を及ぼす可能性が指摘されており [34, 37]、本実験においても、その可能性は否定できない。より長時間にわたり麻酔が維持された場合には、薬物間で覚醒の質に違いが現れることも考えられる。さらに、覚醒期における学習効果が覚醒に影響を及ぼした可能性も考えられる。学習効果を最小限に抑えるために実験の順序をランダムとしたものの、その影響は否定できない。

麻酔導入薬の投与終了から最初の体動までの時間は、3薬物間に有意差は認められなかった。しかし、ケタミンでは、意識が回復したらすぐに起立を試みる傾向がみられたのに対し、アルファキサロンおよびチオペンタールでは、胸骨臥位の状態での時間が長い傾向にあった。また、アルファキサロンおよびチオペンタールでは、ケタミンに比べ起立時間が長かった。過去の研究では、キシラジンおよびグアイフェネシンによる前投与後に、チオペンタールまたはケタミンで導入した場合、起立時間はそれぞれ 30 ± 12 分と 22 ± 7 分であったと報告されている [23]。また、キシラジンおよびグアイフェネシンによる前投与後に、アルファキサロンまたはケタミンで導入した場合、起立時間はそれぞれ 30 ± 8 分と 23 ± 6 分であったとも報告されている [40]。さらに、アセプロマジン、キシラジン、グアイフェネシンによる前投与後に、アルファキサロンで導入した場合、起立時間は 47 ± 10 分であったと報告されている [27]。これらの報告は、研究デザインが異なるため直接的な比較は困難であるものの、本実験の結果と類似していた。

本実験で設定したケタミンおよびチオペンタールの用量は、既報に基づいて決定しており、これらは臨床現場でも日常的に用いられている用量である [11, 24, 36, 54, 74, 75]。一方、アルファキサロンの用量は、我々の研究施設における予備実験の結果および既報 [27] に基づいて決定した。しかし、今回使用した 3 薬物の用量が同等の力価を有するかを証明するのは困難である。本実験の研究限界として、3薬

物の力価，サンプル数が少ないこと，および覚醒期における学習効果があげられる。これらの影響により，3薬物の結果に大きな差が生じなかったと考えられる。サンプル数を増やした場合，薬物間にわずかな差が発生する可能性は否定できない。

5. 小 括

第 1 章では，アルファキサロン，ケタミンおよびチオペンタールを，導入・覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環機能に及ぼす影響について同一条件下で比較検討した。その結果，アルファキサロンは，ケタミンおよびチオペンタールとほぼ同等であることが明らかとなり，アルファキサロンは，サラブレッドにおいて，ケタミンおよびチオペンタールと同様に，麻酔導入薬として有用であると考えられた。

Table 1-1. Scoring scale for assessment of induction and recovery qualities

| Induction score | |
|-----------------|--|
| 5 | excellent Smooth timely collapse to lateral recumbency, good muscle relaxation |
| 4 | good Smooth transition to lateral recumbency, minor facial or limb movements |
| 3 | fair A slight delay in time to lateral recumbency with increased (compared with 4) muscular rigidity or limb movements |
| 2 | marginal Increased muscular activity prior to and during the transition from standing to lateral recumbency |
| 1 | poor Vigorous struggling, paddling, limb movements increased coordinated muscular activity during the transition to lateral recumbency |
| Recovery score | |
| 5 | excellent Single coordinated effort to stand with minimal to no ataxia |
| 4 | good Single attempt to stand with some ataxia |
| 3 | fair Quiet recovery with more than 1 attempt to stand |
| 2 | marginal Uncoordinated attempts to stand with or without minor injury (eg, superficial laceration) |
| 1 | poor Multiple, uncoordinated attempts resulting in major or life-threatening injury (eg, broken limb) |

(Mama *et al.* 1996)

Table 1-2. Induction and recovery scores in 6 horses anesthetized with alfaxalone, ketamine or thiopental

| Horse No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Median (Range) |
|-------------------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|----------------|
| Order of the experiment | AKT | ATK | KAT | KTA | TAK | TKA | |
| Induction score | Alfaxalone | 3 | 4 | 4 | 3 | 5 | 4 (3-5) |
| | Ketamine | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 (4-5) |
| | Thiopental | 3 | 5 | 4 | 5 | 5 | 4.5 (3-5) |
| Recovery score | Alfaxalone | 5 | 3 | 4 | 4 | 5 | 4.5 (3-5) |
| | Ketamine | 5 | 3 | 2 | 2 | 4 | 3.5 (2-5) |
| | Thiopental | 5 | 4 | 4 | 3 | 5 | 4 (2-5) |

The numbers in table represent scores as follows, 1: poor, 2: marginal, 3: fair, 4: good, 5: excellent.

AKT means that the experiment was performed in order of alfaxalone, ketamine, thiopental.

Table 1-3. Heart rate (HR), systolic arterial blood pressure (SAP), mean arterial blood pressure (MAP) and diastolic arterial blood pressure (DAP) in 6 horses before premedication (baseline), after premedication and at 5, 10 and 15 minutes after administration of alfaxalone, ketamine or thiopental

| | Baseline (n=6) | After premedication (n=6) | 5 min (n=6) | 10 min (n=6) | 15 min # (n=x) |
|----------------|-------------------|------------------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| HR (beats/min) | | | | | |
| Alfaxalone | 36 (24-42) | 21 (18-24)* | 26 (22-38) | 24 (20-30)* | 23 (23-24) (x=4) |
| Ketamine | 36 (24-36) | 22 (18-26)* | 26 (20-30) | 24 (22-27)* | 25 (22-27) (x=6) |
| Thiopental | 31 (24-48) | 24 (20-29) | 26 (23-30) | 24 (23-27) | 25 (22-31) (x=6) |
| SAP (mmHg) | | | | | |
| Alfaxalone | n/a | n/a | 139 (80-173) | 121 (94-160) | 134 (103-147) (x=4) |
| Ketamine | n/a | n/a | 145 (101-155) | 143 (99-153) | 125 (95-144) (x=6) |
| Thiopental | n/a | n/a | 129 (111-137) | 127 (111-135) | 124 (111-133) (x=6) |
| MAP (mmHg) | | | | | |
| Alfaxalone | n/a | n/a | 113 (60-135) | 102 (61-121) | 109 (87-115) (x=4) |
| Ketamine | n/a | n/a | 103 (82-122) | 102 (76-120) | 98 (72-101) (x=6) |
| Thiopental | n/a | n/a | 106 (94-114) | 106 (95-110) | 98 (92-99) (x=6) |
| DAP (mmHg) | | | | | |
| Alfaxalone | n/a | n/a | 93 (50-115) | 89 (54-103) | 93 (78-102) (x=4) |
| Ketamine | n/a | n/a | 86 (53-110) | 86 (63-105) | 80 (58-89) (x=6) |
| Thiopental | n/a | n/a | 95 (82-99) | 88 (81-96) | 82 (77-90) (x=6) |

Data are expressed as median (range).

n/a: not applicable

Statistical tests were not performed due to insufficient data.

* Significantly different from baseline values (P<0.05).

Table 1-4. Respiratory rate (RR), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and blood pH in 6 horses before premedication (baseline), after premedication and at 5, 10 and 15 minutes after administration of alfaxalone, ketamine or thiopental

| | Baseline (n=6) | After premedication (n=6) | 5 min (n=6) | 10 min (n=6) | 15 min # (n=x) |
|--------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| RR (breaths/min) | | | | | |
| Alfaxalone | 14 (12-15) | 9 (7-10)* | 7 (2-10)* | 8 (3-16) | 8 (5-10) (x=4) |
| Ketamine | 14 (12-20) | 9 (8-12)* | 9 (4-20) | 6 (4-10)* | 8 (5-17) (x=6) |
| Thiopental | 15 (12-16) | 10 (8-12)* | 9 (5-13)* | 10 (5-12)* | 9 (7-12) (x=6) |
| PaO ₂ (mmHg) | | | | | |
| Alfaxalone | n/a | n/a | 67.4 (52.6-79.0) | 80.5 (66.2-85.4) | 77.7 (49.4-89.0) (x=4) |
| Ketamine | n/a | n/a | 66.6 (63.9-73.2) | 68.7 (66.2-72.7) | 72.7 (66.1-81.8) (x=6) |
| Thiopental | n/a | n/a | 77.2 (65.6-82.4) | 77.9 (69.2-83.3) | 78.1 (75.3-83.6) (x=6) |
| PaCO ₂ (mmHg) | | | | | |
| Alfaxalone | n/a | n/a | 49.1 (45.8-53.2) | 47.6 (46.1-51.2) | 50.7 (46.9-52.5) (x=4) |
| Ketamine | n/a | n/a | 51.9 (44.3-53.4) | 49.9 (46.3-55.6) | 51.0 (46.3-54.7) (x=6) |
| Thiopental | n/a | n/a | 49.8 (46.7-52.7) | 50.6 (45.8-54.7) | 49.4 (46.9-52.5) (x=6) |
| pH | | | | | |
| Alfaxalone | n/a | n/a | 7.385 (7.360-7.418) | 7.397 (7.369-7.413) | 7.384 (7.372-7.425) (x=4) |
| Ketamine | n/a | n/a | 7.384 (7.360-7.387) | 7.368 (7.353-7.391) | 7.383 (7.334-7.388) (x=6) |
| Thiopental | n/a | n/a | 7.406 (7.358-7.431) | 7.406 (7.364-7.419) | 7.411 (7.367-7.425) (x=6) |

Data are expressed as median (range).

n/a: not applicable

Statistical tests were not performed due to insufficient data.

* Significantly different from baseline values (P<0.05).

Table 1-5. Time from the end of anesthetic induction drug (alfaxalone, ketamine or thiopental) administration to first movement, first head lift, sternal recumbency, first attempt to stand and standing

| | First movement (min) | First head lift (min) | Sternal recumbency (min) | First attempt to stand (min) | Standing (min) |
|------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Alfaxalone | 17 (11-28) | 30 (12-42) | 32 (19-42) | 44 (23-63) ^{ab} | 44 (40-63) ^c |
| Ketamine | 18 (15-26) | 21 (16-26) | 21 (16-26) | 25 (17-26) ^a | 25 (18-26) ^d |
| Thiopental | 19 (15-23) | 24 (20-26) | 27 (23-37) | 34 (30-58) ^b | 39 (30-58) ^c |

Data are expressed as median (range).

^{a,b,c,d} Values in a column with different superscripts are significantly different (P<0.05).

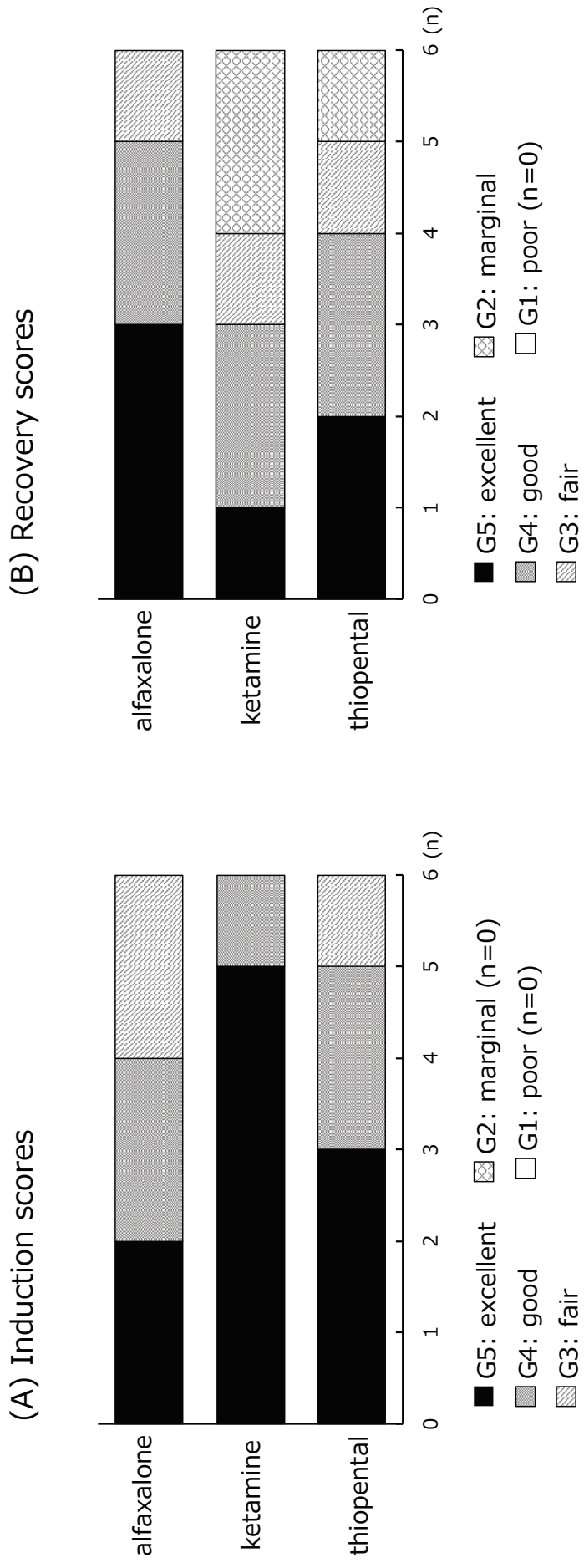


Figure 1-1. Induction (A) and recovery (B) scores in 6 horses anesthetized with alfaxalone, ketamine or thiopental

第 2 章

メドトミジン-ミダゾラム鎮静下での異なる 2 用量における
アルファキサロンの薬物動態学的および薬力学的特性の評価

1. 緒言

犬や猫におけるアルファキサロンの薬物動態および薬力学に関する研究は、単一の用量のみならず複数の用量についても報告されている [22, 76]。臨床的な推奨用量における $t_{1/2}$ は、犬 (2.0 mg/kg) では、24.0 分 [22]、猫 (5.0 mg/kg) では、45.2 分 [76] であることが報告されている。犬や猫において、アルファキサロンは速やかに代謝および消失し、CRI に適した薬理学特性を有すると報告されている [5, 22, 65]。

馬におけるアルファキサロンの投与に関する研究はいくつか報告されているものの [19, 29, 40, 42, 45]、成馬におけるアルファキサロンの薬物動態および薬力学に関する報告は、2 報にとどまっている [27, 30]。Goodwin らは、スタンダードブレッドにおいて、アセプロマジン、キシラジンおよびグアイフェネシンの前投与後に、アルファキサロン (1.0 mg/kg) を単回投与したところ、他の動物種と同様に、速やかに血漿中から消失するとともに、円滑な導入と安全な覚醒が得られたと報告している [27]。また、スタンダードブレッドにおいて、アセプロマジン、キシラジンおよびグアイフェネシンの前投与後に、アルファキサロン (1.0 mg/kg) により導入し、アルファキサロン CRI (約 3.0 mg/kg/hr) での維持を行ったところ、その薬物動態は、単回投与と類似した結果であったとも報告している [30]。

薬物の分布、代謝および排泄などの薬物動態は、年齢、品種、身体状態および併用した薬物など、さまざまな要因に影響を受けることが知られている。そのため、実験設定が異なる既報の薬物動態および薬力学の結果を、現役のサラブレッド競走馬にそのまま適用するのは望ましくない。また、Goodwin らの報告では、1 用量のみしか投与されておらず、投与量の違いによる影響、特に高用量での副作用については、十分に検証されていない。そこで、第 2 章では、メデトミジン-ミダゾラム鎮静下のサラブレッドにおいて、通常投与量 (1.0 mg/kg) に加え、その 2 倍量

(2.0 mg/kg) のアルファキサロンを単回投与し、薬物動態を解析するとともに、導入・覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環系に及ぼす影響を比較検討した。

2. 材料および方法

1) 供試馬

サラブレッド 7 頭 (雄 6 頭, 雌 1 頭) を無作為に 1~7 に分類し, 実験に供試した。年齢と体重の中央値 (範囲) は, 3.1 歳 (2.0~3.4 歳), 466 kg (427~484 kg) であった。すべての馬は, 実験前の臨床検査において健康と診断された。麻酔前 12 時間は絶食とし, 自由飲水のみとした。本実験を盲目的無作為クロスオーバー法により行い, 最低 2 週間の休薬期間を設け, 同一馬を 2 回の実験に供試した。本実験は, 日本中央競馬会競走馬総合研究所の動物実験ガイドラインに則して実施された。(承認番号: 2014-M2)

2) 麻酔および実験プロトコール

すべての実験をパッドが敷かれた覚醒室 (6×6 m) で行った。薬物投与のため, 左外頸静脈に 14G-60 mm カテーテル (スーパーキャス 14G, メディキット, 東京) を留置した。また, 静脈血採取のため, 右外頸静脈にも同様にカテーテルを留置した。薬物投与の前に, HR を聴診により, RR を視認により測定し, これらを基準値とした。メデトミジン (6.0 µg/kg : Dorbene, Vetcare Oy, Salo, Finland) およびミダゾラム (20 µg/kg : ドルミカム, アステラス製薬, 東京) を同一シリンジにて静脈内投与した。麻酔前投与の 10 分後に再度, HR および RR を測定した。その後, アルファキサロン (Alfaxan, Jurox Pty Ltd, NSW, Australia) 1.0 mg/kg あるいは 2.0 mg/kg の用量を 10 秒以上かけて急速静脈内投与した。麻酔導入の際, 供試馬に

頭絡とロープを装着し、ロープを壁の高所に設置された環に通すことで頭部をコントロールし、スイングドアを用いて保定した。馬が胸骨臥位の姿勢になったところでスイングドアを開放し、右側横臥位の姿勢とした。実験中の馬に対しては、室内気吸入下での自発呼吸管理を実施した。

麻酔導入直後から AB 誘導の心電図を連続的に記録した。トランスデューサー（バイオトランスキット BTK-TAS-0017, バイオセンサーズジャパン, 東京）は胸骨柄の高さに設置し、ゼロ校正を行った。顔面動脈, 顔面横動脈のいずれかに 20G カテーテル（サーフロー20G 2”, テルモ, 東京）を留置し、動脈血圧の測定およびサンプル採取を行った。

アルファキサロンの投与終了を 0 分点に設定した。麻酔監視システム（BSM-2300, 日本光電, 東京）を用いて、HR, SAP, MAP および DAP を、体動を認めるまで 5 分ごとに記録した。呼吸数は、視認により 5 分ごとに測定した。循環系指標の記録と同じタイミングで、動脈血を採取し、直ちに血液ガス分析装置（ABL800 FLEX, ラジオメーター, 東京）により PaO₂, PaCO₂ および pH を測定した。最初に体動が認められた時点で、静脈カテーテルを除くすべての機器を取り外し、自由起立が可能な状態とした。

3) 導入および覚醒の評価

アルファキサロンの投与終了から横臥位になるまでの時間（導入時間）を測定した。高解像度カメラを用いて、導入および覚醒を連続的にモニターし、DVD に録画した。倒馬および覚醒の質を、Table 1-1 に示した Mama らの 5 段階の評価法 [48] を用いて、5 人の熟練した麻酔医が録画・編集した画像を元に盲目的に評価し、スコアの中央値を算出した。0 分点から最初の体動, 最初の頭部の拳上, 胸骨臥位, 最初の起立の試みおよび起立までに要した時間（起立時間）を記録した。

4) 血漿中アルファキサロン分析

アルファキサロン投与開始 2, 4, 6, 10, 15, 20, 60, 120, 240 分後および起立直後にヘパリンナトリウム加真空採血管（ベノジェクトⅡ真空採血管 VP-H100K, テルモ, 東京）にて静脈血 10 ml を採取した。サンプルを直ちに氷冷し, 分離した血漿を -20°C で保存した。

血漿の前処理は液液抽出法に基づいた手法とし, 血漿中アルファキサロン濃度を, 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて定量した。1 $\mu\text{g/ml}$ の 11-ヒドロキシプロゲステロンを含むメタノール溶液 10 μl を内標準物質として試験管に添加し, 血漿 0.5 ml を加え, さらにメチル *tert*-ブチルエーテル 3 ml を加え, 5 分間十分に混和した。有機層を試験管に分注し, 窒素気流下で乾固した。残渣を 10 mmol/l ギ酸アンモニウム・アセトニトリル混液 (1:1, v/v) 200 μl により再溶解し, そのうち 20 μl を LC-MS/MS 分析に供した。アルファキサロンの分析には選択反応モニタリングを用い, エレクトロスプレーイオン化の正イオンモードにより測定した。液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析には, Prominence HPLC システム (島津製作所, 東京) および QTRAP 4000 (Sciex, MA, USA) を組み合わせて用いた。選択反応モニタリングの条件は, アルファキサロンについては m/z 333 \rightarrow 215, 内標準物質 11-ヒドロキシプロゲステロンについては m/z 331 \rightarrow 295 とした。定量試験における検量線を, 0.01~10 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で標準線形回帰法により算出し, 分析の結果, その相関係数はすべて 0.995 以上 (重み係数 $1/y^2$) を示した。本定量法における馬血漿へのアルファキサロン添加回収試験における回収率は, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ のアルファキサロンおよび 20 ng/ml の 11-ヒドロキシプロゲステロンを添加した血漿を使用し, 11-ヒドロキシプロゲステロンでアルファキサロンの回収率を補正した結果は 99.3% ($\pm 3.0\%$) であった。また, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ のアルファキサロン添加血漿を使用した添加回収試験において, 真度 ($n=5$) は 97.6%か

ら 107.3%, 精度 (n=5) は 4.8%を示した。

5) アルファキサロンの薬物動態解析

各個体あるいは各用量の濃度対時間データの薬物動態解析には、Phoenix WinNonlin 7.0 (Certara USA Inc., NJ, USA) を用いて、ノンコンパートメント解析を行った。消失期 (λ) の速度定数を濃度対時間の片対数グラフの線形回帰によって推定した。消失相半減期 ($t_{1/2}$) を、 λ より算出した。血中濃度時間曲線下面積 (AUC) および 1 次モーメント曲線下面積 (AUMC) を、0 から最終定量時間まで (AUC_{0-tlast} および AUMC_{0-tlast}) は台形公式によって算出し、0 から無限時間まで (AUC_{0-inf} および AUMC_{0-inf}) は AUC_{0-tlast} および AUMC_{0-tlast} の総和に外挿曲線を加えて表した。平均滞留時間 (MRT) については、AUMC_{0-inf} を AUC_{0-inf} で除して算出した。また、総クリアランス (Cl) については、投与量を AUC_{0-inf} で除して算出した。さらに、定常状態分布容積 (Vdss) については、Cl に MRT を乗じて算出した。

6) 統計解析

すべてのデータを中央値 (範囲) で表し、マイクロソフト エクセル マクロアプリケーション (Excel 統計 ver.7.0 ; エスミ, 東京) を用いて、ノンパラメトリック法で解析した。呼吸循環系指標のデータを Friedman 検定で分析し、有意差が認められた場合、用量間の比較には Wilcoxon 符号順位検定、同一用量での基準値と各測定値との比較には Steel 法を用いた。用量間の導入および覚醒のデータの比較については、Wilcoxon 符号順位検定を用いた。統計的有意差を $P < 0.05$ とした。

3. 結 果

導入スコアを Table 2-1 および Figure 2-1 (A) に示した。導入スコアおよび導入時間は、1.0 mg/kg では G4 (G3~5) および 50 (36~60) 秒、2.0 mg/kg では G5 (G4~5) および 35 (22~60) 秒であり、ともに用量間での有意差は認められなかった。1.0 mg/kg を投与した馬の 7 頭中 2 頭では、胸骨臥位から横臥位に移行する際にわずかな筋振戦と四肢の動揺が認められた。また、2 用量とも、倒馬直後に不随意性の活発な眼瞼の動きや眼振が認められたが、それらの症状は数分で消失した。

循環系指標の経時的変化を Table 2-2 に示した。HR は 2 用量とも基準値と比較して、鎮静後および麻酔中に減少したが、全測定時間において用量間での有意差は認められなかった。また、SAP、MAP および DAP は用量間および経時的な有意差は認められなかった。呼吸系指標の経時的変化を Table 2-3 に示した。RR は 2 用量とも基準値と比較して、鎮静後および麻酔中に減少した。さらに、2.0 mg/kg では投与終了 5 分後および 10 分後に 1.0 mg/kg より低値を示した。PaO₂ および pH は、2.0 mg/kg では投与終了 10 分後に 1.0 mg/kg より低値を示した。PaCO₂ は、2.0 mg/kg では投与終了 5 分後および 10 分後に 1.0 mg/kg より高値を示した。

覚醒スコアを Table 2-1 および Figure 2-1 (B) に示した。覚醒スコアは、1.0 mg/kg では G5 (G3~5)、2.0 mg/kg では G5 (G3~5) であり、用量間での有意差は認められなかった。2.0 mg/kg を投与した馬の 7 頭中 2 頭で、一過性に起立後の音への過敏がみられた。各覚醒所見の発現時間を Table 2-4 に示した。体動、最初の起立の試みおよび起立時間は、2.0 mg/kg が 1.0 mg/kg より長かった。すべての馬において、起立後の合併症は認められなかった。

血漿中アルファキサロン濃度の経時的変化を Figure 2-2 に示した。静脈内投与後速やかに消失し、投与終了 20 分後から緩やかに消失した。起立直後の血漿中アルファキサロン濃度は、1.0 mg/kg では 0.50 (0.41~0.64) µg/ml、2.0 mg/kg では 0.82

(0.50~1.10) $\mu\text{g/ml}$ であった。アルファキサロンの薬物動態パラメーターを Table 2-5 に示した。 $t_{1/2}$, Cl および V_{dss} は, 1.0 mg/kg では, 58.2 (42.3~70.7) 分, 11.6 (10.3~14.5) ml/min/kg および 0.8 (0.7~0.9) l/kg であり, 2.0 mg/kg では, 59.8 (47.5~68.0) 分, 14.7 (12.1~16.0) ml/min/kg および 0.9 (0.9~1.2) l/kg であった。

4. 考 察

2 用量間で倒馬の質には有意差は認められなかったが, 1.0 mg/kg では, 胸骨臥位から横臥位に移行する際にわずかな筋振戦と四肢の動揺が認められた。アルファキサロンにより麻酔導入する場合, グアイフェネシンを麻酔前投与すると倒馬の質が向上することが報告されている [27]。そのため, 臨床現場でアルファキサロンを使用する際は, グアイフェネシンの麻酔前投与が推奨されるが, 本実験では, 薬物動態および薬力学への影響を最小限に抑えるため, グアイフェネシンの麻酔前投与を行わなかった。一方, α_2 作動薬とベンゾジアゼピンの併用は, 各々単独で用いる場合に比較して, 呼吸循環抑制を引き起こすことなく, より良好な鎮静状態をもたらすことから [43], 本実験では麻酔前投薬にメドトミジンとミダゾラムを併用した。導入時間は, 2.0 mg/kg が 1.0 mg/kg に比較してやや短かったものの, 2 用量間で有意差は認められなかった。Goodwin らは, 雄の仔馬においてアセプロマジン, メドトミジンおよびグアイフェネシンによる鎮静後, アルファキサロン (1.0 mg/kg) で導入したところ, 平均導入時間は 36 秒であったと報告している [29]。また, スタンダードブレッドの成馬においてアセプロマジン, キシラジンおよびグアイフェネシンによる鎮静後, アルファキサロン (1.0 mg/kg) で導入したところ, 平均導入時間は 53 秒であったとも報告している [30]。これらの結果は, 本実験の結果と類似

していた。したがって、若齢のサラブレッドにおいては、適切な鎮静状態が得られている場合、麻酔導入に用いるアルファキサロンの用量は 1.0 mg/kg が適当であると考えられた。

Grimsrud らは、馬においてメデトミジン (5~10 µg/kg) の投与後に、HR が減少したと報告している [34]。このことから、本実験での麻酔中の HR の減少は、アルファキサロン自体によるものではなく、主にメデトミジンの投与に起因していると考えられた。さらに、麻酔中の MAP は、高用量の 2.0 mg/kg でも、麻酔下の馬における許容範囲内の数値で推移した。本実験では、心拍出量を測定していないため、循環系機能の評価は不十分であるが、本実験で投与した用量の範囲内では、循環抑制は軽微であったと考えられた。

犬や猫においては、アルファキサロンによる呼吸抑制が報告されている [5, 76]。Goodwin らは、新生仔馬においてアルファキサロン (3.0 mg/kg) による導入後に RR が減少し、5 頭中 3 頭で導入直後に低酸素血症が認められたと報告している [28]。本実験においては、高用量の 2.0 mg/kg でも、無呼吸は認められず、PaCO₂ は麻酔下の馬における許容範囲内の数値で推移した。一方、麻酔中の PaO₂ は、低用量の 1.0 mg/kg でも、平常時の馬の値 (95 mmHg) に比較して極めて低値を示した [40]。馬において、低酸素血症は、低換気、換気血流比の不均衡、肺内シャントまたは拡散障害によって引き起こされることが知られている。本実験における低酸素血症の真の原因を明らかにするためには、より詳細な調査が必要であるが、重篤な低酸素血症を伴う呼吸抑制は、アルファキサロンの望ましくない有害事象である。そのため、臨床現場でアルファキサロンを使用する場合は、低酸素血症を防止するために純酸素吸入が必須であると考えられた。

覚醒までの時間は用量依存性に延長した。馬において、低酸素血症、低血圧、酸塩基分布、気道障害または肺水腫は、覚醒までの時間を延長することが知られてい

る [17]。本実験において、2.0 mg/kg での覚醒の遅延は、低酸素血症がその要因の1つであったと考えられる。覚醒の質は、すべての馬で臨床的に許容範囲内のスコアであったが、2.0 mg/kg では、一過性に起立後の音への過敏がみられた。既報においても、スタンダードブリードに対してアセプロマジン、キシラジンおよびグアイフェネシンによる前投与後に、アルファキサロンにより導入および CRI を行った場合、覚醒期に音や刺激への過敏を認めたものの、覚醒の質は良好であったと報告されている [30]。また、犬に対して前投与を行わずアルファキサロンを静脈内投与した場合、覚醒後に興奮と音への過敏を認めたとも報告されている [22]。起立直後の平均血漿中アルファキサロン濃度は、2.0 mg/kg では 1.0 mg/kg に比較して高値を示しており、2.0 mg/kg における起立後の音への過敏は、血漿中濃度が高いことによるものと考えられた。覚醒期の α_2 作動薬による再鎮静は、早期の覚醒を防止し、覚醒の質を向上させることが知られている [51, 64]。Grimsrud らは、馬におけるメデトミジン (10 μ g/kg) の $t_{1/2}$ は、 29.1 ± 12.5 分であったと報告している [34]。このことから、1.0 mg/kg では、麻酔前投薬として投与したメデトミジンの鎮静作用が、血漿中アルファキサロン濃度が十分に低下するまで残存していたため、アルファキサロンの有害事象が軽減されると同時に、早期の覚醒が防止されたものと考えられた。これらのことから、アルファキサロンで導入する場合、円滑で安全な覚醒を得るためには、覚醒期に α_2 作動薬による再鎮静が必須であると考えられた。覚醒所見の発現については、2 用量とも血漿中アルファキサロン濃度が 1.0 μ g/ml 前後まで低下すると、体動する傾向が認められた。本実験では、サンプル数が少ないため詳細な解析を行っていないが、血漿中アルファキサロン濃度と覚醒所見の発現時間との相関については、さらなる検討が必要である。

正確な薬物動態および薬力学を調査する上では、アルファキサロン単独の投与が理想的であるが、馬の臨床現場では、麻酔前投薬を使用せずに麻酔導入することは

現実的ではない [54, 57]。Pasloske らは、グレイハウンドでは、麻酔前投薬を使用した群は使用しなかった群と比較して、アルファキサロンの $t_{1/2}$ は延長し、Cl は減少したと報告している [62]。このことから、本実験においても、メデトミジンやミダゾラムによる循環抑制がアルファキサロンの薬物動態に影響を及ぼした可能性は否定できない。Goodwin らは、スタンダードブリードにおいて、アセプロマジン、キシラジン、グアイフェネシンによる鎮静後に、アルファキサロン (1.0 mg/kg) で導入した場合の $t_{1/2}$ 、Cl および V_{dss} は、33.4 分、 37.1 ± 11.1 ml/kg/min および 1.6 ± 0.4 l/kg であったと報告している [27]。また、オーストラリアストックホースの新生仔馬において、ブトルファノールの前投与後に、アルファキサロン (3.0 mg/kg) で導入した場合の $t_{1/2}$ 、Cl および V_{dss} は、 22.8 ± 5.2 分、 19.9 ± 5.9 ml/kg/min および 0.6 ± 0.2 l/kg であったと報告している [28]。本実験の結果をこれらの報告と直接比較することは困難だが、薬物動態の結果の相違には、麻酔前投薬が異なることに加えて、年齢、品種および供試馬の身体状況など他の要因も影響していると考えられた。 $AUC_{0-t_{last}}$ および AUC_{0-inf} の値は、2.0 mg/kg では 1.0 mg/kg の約 2 倍であり、投与量に比例していた。一方、 $t_{1/2}$ 、Cl および V_{dss} の値は、2 用量間で類似していた。これらのことから、メデトミジンおよびミダゾラムを前投与した場合でも、本実験での用量においては、アルファキサロンは線形モデルを示すことが明らかとなった。

アルファキサロン (2.0 mg/kg) を静脈内投与した犬における $t_{1/2}$ 、Cl および V_{dss} は、 24.0 ± 1.9 分、 59.4 ± 12.9 ml/kg/min および 2.4 ± 0.9 l/kg [22] であり、アルファキサロン (5.0 mg/kg) を静脈内投与した猫における $t_{1/2}$ 、Cl および V_{dss} は、45.2 分、 25.1 ± 7.6 ml/kg/min および 1.8 ± 0.8 l/kg であったと報告されている [76]。これらの結果から、若齢のサラブレッドは他の動物種に比較して、アルファキサロンの血漿中からの消失がやや遅いことが示唆された。

ケタミンおよびチオペンタールは、馬において広く使われている麻酔導入薬である。これらの麻酔導入薬の薬物動態については、ハロセン吸入麻酔下での研究が報告されている [1, 74]。Waterman らは、ケタミンの $t_{1/2}$ および Cl は、 65.84 ± 3.46 分および 31.3 ± 2.28 ml/min/kg であったと報告している [74]。また、Abass らは、チオペンタールの $t_{1/2}$ および Cl は、 147 ± 21 分および 3.5 ± 0.5 ml/min/kg であったと報告している [1]。前述したように、研究デザインや使用されている薬物動態解析のコンパートメントモデルが異なるため、これらの報告と本実験の結果を直接比較することは困難である。本実験における薬物動態および薬力学の結果からは、アルファキサロンはケタミンおよびチオペンタールと同様に、馬における麻酔導入薬として適当であることが示された。

5. 小 括

第 2 章では、サラブレッドにおいて通常量およびその 2 倍量のアルファキサロンを単回投与し、薬物動態学および薬力学的特性を評価した。その結果、若齢のサラブレッドにおいて、アルファキサロンは速やかに血漿中から消失することが明らかとなった。以上のことから、アルファキサロンは CRI に適した薬理学特性を有すると考えられた。また、若齢のサラブレッドにおいては、適切な鎮静状態が得られている場合、麻酔導入に用いるアルファキサロンの用量は 1.0 mg/kg が適当であると考えられた。ただし、臨床応用する際は、呼吸抑制に特に留意すべきであると考えられた。

6. 図 表

Table 2-1. Induction and recovery scores in 7 horses anesthetized with alfaxalone 1.0 and 2.0 mg/kg

| Horse No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Median (Range) | |
|-------------------------|-----------|----|----|----|----|----|----|----------------|---------|
| Order of the experiment | HL | LH | LH | HL | LH | LH | HL | HL | |
| Induction score | 1.0 mg/kg | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 4 | 5 | 4 (3-5) |
| | 2.0 mg/kg | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 (4-5) |
| Recovery score | 1.0 mg/kg | 5 | 3 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 (3-5) |
| | 2.0 mg/kg | 5 | 4 | 4 | 5 | 3 | 5 | 5 | 5 (3-5) |

The numbers in table represent scores as follows, 1: poor, 2: marginal, 3: fair, 4: good, 5: excellent. LH means that the experiment was performed in order of L (1.0 mg/kg) to H (2.0 mg/kg).

Table 2-2. Heart rate (HR), systolic arterial blood pressure (SAP), mean arterial blood pressure (MAP) and diastolic arterial blood pressure (DAP) in 7 horses before premedication (baseline), after premedication and at 5, 10, 15 and 20 min after administration of alfaxalone 1.0 and 2.0 mg/kg

| | Baseline (n=7) | After premedication (n=7) | 5 min (n=7) | 10 min (n=7) | 15 min (n=6) | 20 min* (n=x) |
|----------------|-------------------|------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| HR (beats/min) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 36 (24-42) | 20 (18-24)* | 26 (22-38) | 24 (20-36) | 23 (23-33)* | 23 (18-42) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | 36 (30-48) | 24 (15-30)* | 28 (22-32)* | 25 (20-30)* | 27 (22-28)* | 25 (22-30) (x=6) |
| SAP (mmHg) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | n/a | n/a | 136 (94-173) | 134 (104-160) | 134 (103-147) | 126 (99-128) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | n/a | n/a | 146 (119-159) | 141 (109-164) | 134 (100-152) | 134 (99-151) (x=6) |
| MAP (mmHg) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | n/a | n/a | 112 (87-135) | 103 (88-123) | 107 (87-115) | 102 (85-108) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | n/a | n/a | 116 (99-136) | 116 (91-128) | 101 (84-113) | 101 (80-119) (x=6) |
| DAP (mmHg) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | n/a | n/a | 101 (79-115) | 101 (80-104) | 95 (78-102) | 90 (77-98) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | n/a | n/a | 100 (80-121) | 100 (66-111) | 86 (71-113) | 86 (74-106) (x=6) |

Data are expressed as median (range).

n/a: not applicable

Statistical tests were not performed due to insufficient data.

* Significantly different from baseline values (P<0.05).

※Significantly different from 1.0 mg/kg (P<0.05).

Table 2-3. Respiratory rate (RR), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and blood pH in 7 horses before premedication (baseline), after premedication and at 5, 10, 15 and 20 min after administration of alfaxalone 1.0 and 2.0 mg/kg

| | Baseline (n=7) | After premedication (n=7) | 5 min (n=7) | 10 min (n=7) | 15 min (n=6) | 20 min * (n=x) |
|--------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------|
| RR (breaths/min) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 12 (12-15) | 8 (7-10)* | 5 (2-10)* | 6 (3-16) | 7 (5-10)* | 8 (8-15) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | 12 (12-15) | 8 (8-10)* | 2 (1-5)** | 3 (2-8)** | 3 (2-4)* | 5 (1-8) (x=6) |
| PaO ₂ (mmHg) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | n/a | n/a | 60.2 (52.6-79.0) | 75.6 (60.3-84.5) | 73.4 (49.4-89.0) | 81.1 (75.7-86.7) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | n/a | n/a | 58.0 (28.3-76.5) | 59.5 (33.5-77.3)** | 67.6 (43.8-91.3) | 82.5 (60.0-100.0) (x=6) |
| PaCO ₂ (mmHg) | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | n/a | n/a | 49.0 (45.8-53.2) | 48.1 (46.3-51.2) | 48.5 (44.0-52.5) | 43.7 (43.7-52.9) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | n/a | n/a | 55.4 (46.6-58.6)** | 54.5 (53.3-55.7)** | 51.3 (47.1-58.2) | 49.9 (46.7-53.0) (x=6) |
| pH | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | n/a | n/a | 7.383 (7.360-7.418) | 7.395 (7.369-7.413) | 7.390 (7.372-7.425) | 7.408 (7.388-7.425) (x=4) |
| 2.0 mg/kg | n/a | n/a | 7.370 (7.329-7.411) | 7.377 (7.340-7.387)** | 7.392 (7.336-7.417) | 7.395 (7.364-7.437) (x=6) |

Data are expressed as median (range).

n/a: not applicable

Statistical tests were not performed due to insufficient data.

* Significantly different from baseline values (P<0.05).

**Significantly different from 1.0 mg/kg (P<0.05).

Table 2-4. Time from the end of alfaxalone administration to first movement, first head lift, sternal recumbency, first attempt to stand and standing

| | First movement (min) | First head lift (min) | Sternal recumbency (min) | First attempt to stand (min) | Standing (min) |
|-----------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 1.0 mg/kg | 20 (11-36) | 38 (18-58) | 40 (19-76) | 50 (40-76) | 50 (40-76) |
| 2.0 mg/kg | 31 (12-45)* | 35 (12-60) | 60 (32-81) | 70 (40-128)* | 90 (46-128)* |

Data are expressed as median (range).

* Significantly different from 1.0 mg/kg (P<0.05).

Table 2-5. Pharmacokinetic parameters in 7 horses after administration of alfaxalone 1.0 and 2.0 mg/kg intravenously

| Horse No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Median (range) |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| $t_{1/2}$ (min) | | | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 42.3 | 56.4 | 70.7 | 56.8 | 58.7 | 58.2 | 60.8 | 58.2 (42.3-70.7) |
| 2.0 mg/kg | 59.8 | 47.5 | 68.0 | 48.5 | 54.6 | 60.8 | 61.9 | 59.8 (47.5-68.0) |
| AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$) | | | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 67.5 | 76.7 | 89.9 | 82.4 | 82.6 | 69.6 | 84.7 | 82.4 (67.5-89.9) |
| 2.0 mg/kg | 119.7 | 133.1 | 155.1 | 121.1 | 125.3 | 148.2 | 153.6 | 133.1 (119.7-155.1) |
| AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$) | | | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 68.9 | 80.2 | 97.2 | 86.4 | 86.8 | 73.3 | 89.2 | 86.4 (68.9-97.2) |
| 2.0 mg/kg | 125.8 | 136.3 | 165.6 | 125.2 | 131.9 | 157.0 | 161.4 | 136.3 (125.2-165.6) |
| Cl (ml/min/kg) | | | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 14.5 | 12.5 | 10.3 | 11.6 | 11.5 | 13.6 | 11.2 | 11.6 (10.3-14.5) |
| 2.0 mg/kg | 15.9 | 14.7 | 12.1 | 16.0 | 15.2 | 12.7 | 12.4 | 14.7 (12.1-16.0) |
| V_{dss} (l/kg) | | | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.8 | 0.8 (0.7-0.9) |
| 2.0 mg/kg | 1.2 | 0.9 | 0.9 | 1.1 | 1.0 | 0.9 | 0.9 | 0.9 (0.9-1.2) |
| MRT (min) | | | | | | | | |
| 1.0 mg/kg | 51.2 | 64.9 | 76.3 | 70.7 | 66.1 | 64.1 | 73.9 | 66.1 (51.2-76.3) |
| 2.0 mg/kg | 74.5 | 59.1 | 71.3 | 66.5 | 63.6 | 68.0 | 73.2 | 68.0 (59.1-74.5) |

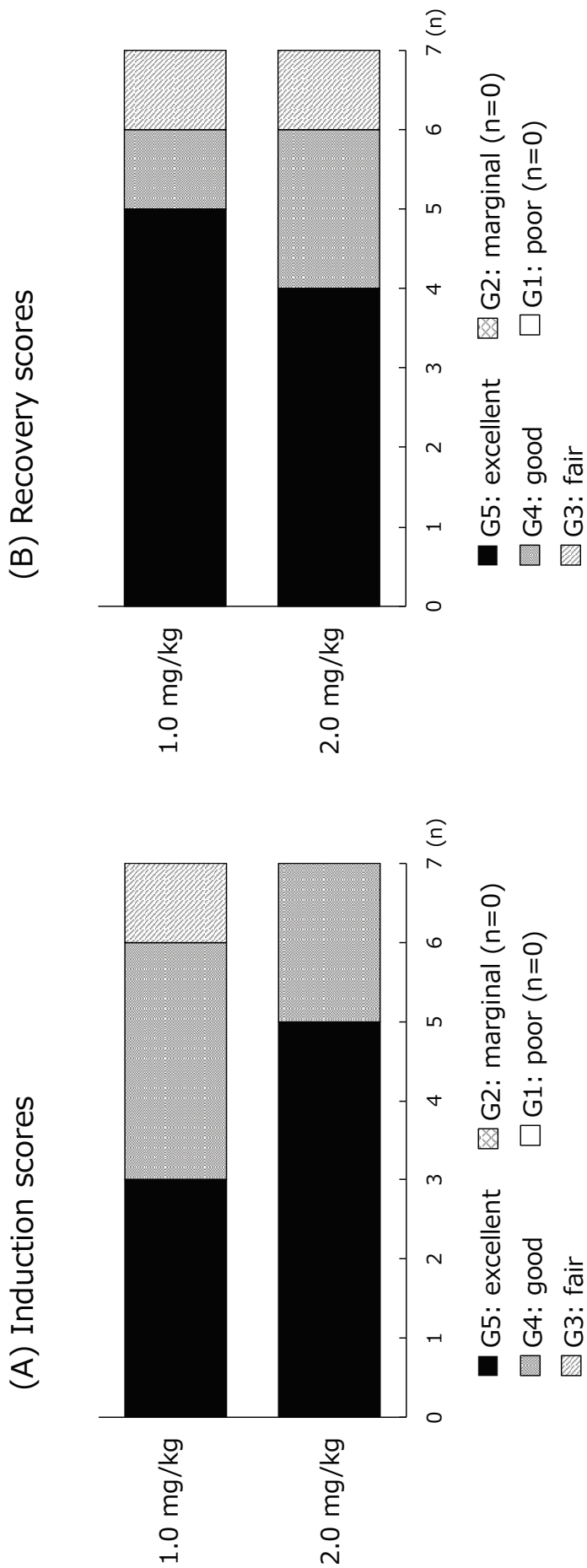


Figure 2-1. Induction (A) and recovery (B) scores in 7 horses anesthetized with alfaxalone 1.0 and 2.0 mg/kg

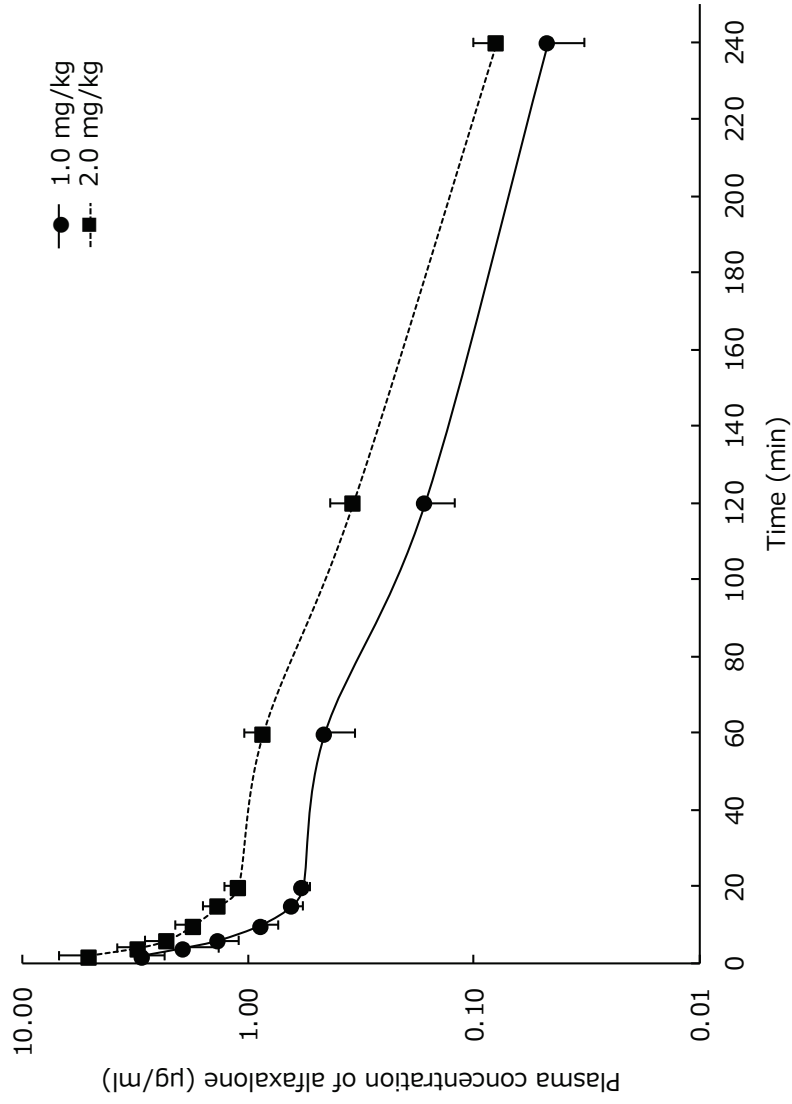


Figure 2-2. Mean \pm SD plasma alfaxalone concentration versus time in 7 horses after administration of 1.0 mg/kg (solid line) and 2.0 mg/kg (broken line) of alfaxalone intravenously.

第3章

長時間に及ぶ内固定術において

セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロンーメドミジン持続静脈内投与を併用した
麻酔法により麻酔管理を行った1症例

1. 緒言

馬における長時間の整形外科手術は、そのほとんどが吸入麻酔下で行われている。セボフルランは血液溶解度が低いことから、他の吸入麻酔薬と比較して導入や覚醒が迅速であり、麻酔深度の調節性に優れているという利点がある [14, 51, 73]。その一方、用量および時間依存性に呼吸循環抑制を引き起こすことが知られている [4, 21, 35, 77]。さらに、馬では間歇的陽圧換気 (IPPV) 法による呼吸管理を行っているため、胸腔内圧の上昇により静脈還流量および心拍出量の減少が起こり、循環抑制が増強されることも知られている [53]。これらのことが周術期における死亡事故および術後合併症の発生リスクを高めていることから、麻酔中の呼吸循環機能の維持および安全な覚醒は、馬の長時間の整形外科手術における麻酔管理上の重要な課題となっている。近年では、吸入麻酔薬だけで麻酔を維持することはほとんどなく、吸入麻酔薬と種々の静脈麻酔薬や鎮静薬を組み合わせた PIVA がしばしば応用されている [70]。これにより、吸入麻酔薬の必要量を減少でき、呼吸循環抑制作用が軽減されることが期待できる。

α_2 作動薬は、強力な鎮静・鎮痛作用を有し、バランス麻酔に広く使用されている [70]。メデトミジンは、馬における $t_{1/2}$ が短い、 α_2 受容体への選択性が高い、さらに作用が強力であるなどの特性から、CRI に適した薬物といえる [7, 18, 34]。Aoki らは、サラブレッドの去勢手術において、アルファキサロン (1.5 mg/kg/hr) - グアイフェネシン (80 mg/kg/hr) - メデトミジン (3.0 μ g/kg/hr) による TIVA を 60 分間行ったところ、覚醒の質は良好であったと報告している [6]。また、Tokushige らは、サラブレッド競走馬の関節鏡手術において、セボフルラン吸入麻酔にメデトミジン (3.0 μ g/kg/hr) CRI を併用したところ、セボフルラン吸入麻酔単独で維持した場合と比較して、セボフルランの必要量が約 10% 減少し、それに伴い麻酔中の循環抑制が軽減されるとともに、覚醒の質が向上したと報告している [68]。さらに、

短時間の関節鏡手術（60～90 分）において、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン（0.5 mg/kg/hr）－メデトミジン（3.0 µg/kg/hr）CRI を併用したところ、メデトミジン CRI を併用した場合と比較して、セボフルランの必要量が約 23～25%減少したうえに、覚醒の質は両麻酔法とも概ね同等であったとも報告している [69]。アルファキサロンの薬理学的特性から、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン－メデトミジン CRI を併用した PIVA は、長時間の麻酔でも同様の有用性が期待できる。そこで、第 3 章では、サラブレッド競走馬の麻酔時間が 3 時間以上に及ぶ内固定術において、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン－メデトミジン CRI を併用した PIVA により麻酔管理を行った 1 例について報告する。

2. 材料および方法

1) 症例馬

症例馬は、サラブレッド競走馬（雄・3 歳）であり、調教中に右第 3 中手骨内側顆骨骨折を発症した。骨折は第 3 中手骨近位 1/3 まで及ぶ縦骨折であり、10 穴ロックングコンプレッションプレート（LCP）を用いて、発症当日に内固定手術を行った（手術承認番号：2014-M60）。術前の X 線画像を Figure 3-1（A）に示した。

2) 麻酔および器械

局所麻酔下で右外頸静脈に 14G カテーテル（BD Angiocath 14G 5-25”，日本ベクトン・ディッキンソン，東京）を留置した。メデトミジン（6.0 µg/kg：Dorbene, Vetcare Oy, Salo, Finland），ブトルファノール（25 µg/kg：ベトルファール，明治製菓，東京）およびミダゾラム（20 µg/kg：ドルミカム，アステラス製薬，東京）による鎮静の 10 分後，アルファキサロン（1.0 mg/kg：Alfaxan, Jurox Pty Ltd.,

NSW, Australia) およびグアイフェネシン (500ml : 5%グアイフェネシン, 伸陽化学工業, 大阪) により導入した。導入の際は, 症例馬にスイングドア内で頭絡とロープを装着し, ロープを壁の高所に設置された環に通すことで頭部を保定した。導入の質は, Table 1-1 に示した Mama らの 5 段階の評価法 [48] を用いて評価した。導入後は気管内挿管し, マット付手術台上に左側横臥位で保定した。大動物用再呼吸麻醉回路 (MOK 94, Silver Medical, 東京) を用い, セボフルラン (セボフルレン, 丸石製薬, 大阪) および酸素 (約 5 l/min) による吸入麻醉にアルファキサロン (1.0 mg/kg/hr) およびメデトミジン (3.0 µg/kg/hr) CRI を併用して麻醉を維持した。外科手術に適切な麻醉深度となるよう吸気セボフルラン濃度を調整した。換気回数 8~12 回/分の条件下にて IPPV 法により調節呼吸を行い, PaCO₂ が 45~55 mmHg となるよう維持した。麻醉中は乳酸リンゲル液 (ラクテック注, 大塚製薬, 東京) を約 10 ml/kg/hr の速度で投与した。ドブタミン (ドブトレックス, シオノギ製薬, 大阪) を投与し, MAP を 70 mmHg 以上となるよう維持した。メピバカイン (3 ml : カルボカイン注射液 2%, アストラゼネカ, 大阪) により, High-4 ポイント神経ブロック (近位中手部での掌側神経ブロック) を実施した。

HR および調律のモニターには, A-B 誘導心電図を用いた。動脈血圧の測定および動脈血サンプルの採取のため, 顔面動脈に 20G カテーテル (サーフロー-20G 2", テルモ, 東京) を留置した。動脈血圧は, トランスデューサーシステムを介して直接法により測定した。呼気ガスを連続的に採取し, 赤外線吸収法により終末呼気セボフルラン (ET_{SEVO}) 濃度を測定した。麻醉監視システム (BP608, オムロンコーリン, 東京) を用いて, ET_{SEVO} 濃度を連続的に記録し, HR, SAP, DAP および MAP を 5 分ごとに記録した。動脈血サンプルを吸入麻醉開始 30, 60, 90, 120 および 180 分後に採取し, 血液ガス分析装置 (ABL800 FLEX, ラジオメーター, 東京) を用いて, 採取後直ちに PaCO₂, PaO₂ および pH を測定した。

手術終了後は速やかに暗くした覚醒室に移送し、左側横臥位とした。デマンドバルブを用いて酸素を供給し、自発呼吸が十分に出現したことを確認してから抜管した。覚醒時には頭絡とロープを用いて頭部と尾部を保定し、起立を補助した。

3) 外科手術

内固定術は、外側を切皮し、骨折遠位に皮質骨螺子 2 本を lag 方式により挿入した後、最小侵襲経皮プレート固定法 (MIPPO) により、10 穴 LCP を挿入した [39]。LCP の遠位から 2 穴目に皮質骨螺子を lag 方式により挿入し、その他はロッキングスクリュー 5 本を挿入した (螺子率 60%) [25]。なお、最遠位の 4.5 mm の皮質骨螺子が操作中に破損したため抜去し、代わりに 5.5 mm の皮質骨螺子を挿入した。術後の X 線画像を Figure 3-1 (B) に示した。

3. 結果および考察

症例馬は、良好な筋弛緩を伴って円滑に胸骨臥位から横臥位へと移行し、導入スコアは G5 と評価された。Goodwin らの予備実験において、ロミフィジン (100 µg/kg) で鎮静後、アルファキサロン (1.0 mg/kg) により導入したところ、興奮し激しく暴れてコントロール困難な状態になったと報告されている [27]。また、第 1 章において、メデトミジン (6.0 µg/kg) とミダゾラム (20 µg/kg) で良好な鎮静状態を得た後、アルファキサロン (1.0 mg/kg) により導入したところ、6 頭中 2 頭で横臥位に移行する際にわずかな筋硬直あるいは四肢の動揺が見られた。一方、過去の他の研究では、導入時にグアイフェネシンを併用することで、倒馬の質が向上すると報告されている [29]。本症例においても、アルファキサロンとグアイフェネシンを併用したことにより、円滑な導入が得られたと考えられる。

手術時間は 180 分、吸入麻酔時間は 230 分であった。麻酔中の平均 ET_{SEVO} 濃度の経時的変化を Figure 3-2 (A) に示した。過去の研究において、セボフルラン吸入麻酔単独で維持した場合に必要な平均 ET_{SEVO} 濃度は、関節鏡手術では $2.8 \pm 0.1\%$ [68]、内固定術では $3.0 \pm 0.3\%$ [60] であったと報告されている。Tokushige らは、関節鏡手術において、セボフルラン吸入麻酔にメデトミジン CRI を併用した場合、平均 ET_{SEVO} 濃度が約 10% 減少したとも報告されている [68]。さらに、短時間の関節鏡手術において、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン-メデトミジン CRI を併用した場合、平均 ET_{SEVO} 濃度は 1.8% であったと報告している [69]。短時間の関節鏡手術と同様、侵襲の大きい本症例でも、平均 ET_{SEVO} 濃度は、馬におけるセボフルラン最小肺胞濃度 ($2.31 \pm 0.11\%$) [3] の約 80% に相当する 1.8% まで低下した。これは、アルファキサロンの強力な麻酔効果により、セボフルラン必要量が減少したものと推察された。Granados らは、ヒツジの試験的整形外科手術において、アルファキサロン CRI (0.42 mg/kg/hr) の併用により、デスフルラン必要量が約 22% 減少したと報告している [31]。これは本症例における結果と類似しているが、馬におけるアルファキサロン-メデトミジン CRI のセボフルラン必要量減少効果について正確に評価するには、さらなる研究が必要である。

循環系指標の経時的変化を Figure 3-2 (B) に示した。麻酔中の HR は安定しており、全身麻酔下の馬における一般的な値の範囲内で推移した。また、MAP は 70 mmHg 以上で維持された。麻酔中ドブタミン投与速度の経時的変化を Figure 3-2 (C) に示した。Ohta らは、内固定術においてセボフルラン吸入麻酔単独で麻酔維持した場合、MAP を 60~80 mmHg 以上に維持するためには、ドブタミンを $0.90 \pm 0.16 \text{ } \mu\text{g/kg/hr}$ で投与する必要があると報告している [60]。これに比較して本症例では、極めて少ないドブタミン投与量で MAP を目標値以上に維持することが可能であった。

Goodwin らは、野外での去勢において、アルファキサロンーメデトミジンによる TIVA 中の平均 MAP は 104~112 mmHg であったと報告している [29]。これは、アルファキサロンーメデトミジン CRI がセボフルラン必要量を減少させ、その結果、循環抑制が軽減されたと考えられる。呼吸系指標の経時的变化を Table 3-1 に示した。PaCO₂ は、吸入麻酔開始 30 分後を除き、目標値の範囲内 (45~55 mmHg) で維持された。

吸入麻酔終了 10 分後に自発呼吸が再開し、15 分後に抜管した。吸入麻酔終了 15, 20 および 25 分後に、メデトミジン (2.0 µg/kg) による再鎮静を行った。症例馬は、わずかな運動失調を伴ったものの、吸入麻酔終了 65 分後に、2 回目の起立の試みで穏やかに起立した。覚醒の質は臨床的に許容できる範囲内であった。3 時間に及ぶアルファキサロン (3.0 mg/kg/hr) CRI では、アルファキサロンの投与終了直後から興奮や知覚過敏症が認められたとの報告がある [26]。本症例では、このような副作用は認められなかった。これは、本症例で投与したアルファキサロンの総量が、前述の報告と比較して極めて少量であったためと推察された [26]。Tokushige らは、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロンーメデトミジン CRI を併用して 60~90 分間麻酔維持したところ、平均起立時間は 72 分であったと報告している [69]。一方、本症例の麻酔時間は 3 時間以上に及んだことから、覚醒時の事故を防ぐためメデトミジンによる再鎮静を合計 3 回行ったが、吸入麻酔終了後から起立までの時間は延長しなかった。このことから、アルファキサロン、メデトミジンともに体内には蓄積せず、急速に体外へと消失するものと考えられた。覚醒期に α₂ 作動薬を投与することにより、早期の体動を防止し、覚醒の質を向上させることが報告されている [38, 51, 64]。

術後の経過は良好であり術後合併症は認められず、骨折の整復は成功した。術後 85 日目に鎮静および局所麻酔下にて LCP を抜去した。

4. 小 括

第 3 章では、長時間の内固定術 1 症例において、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン-メデトミジン CRI を併用した PIVA により麻酔管理を行い、麻酔効果および臨床有用性を検証した。その結果、アルファキサロン-メデトミジン CRI は、セボフルラン必要量を減少させ、麻酔中の呼吸循環機能を良好に維持した。以上のことから、本麻酔法は、サラブレッド競走馬の長時間に及ぶ整形外科手術において、臨床上有用な麻酔法である可能性が示唆された。ただし、他の外科手術への適用にはさらなる検討が必要である。

5. 図 表

Table 3-1. Time course changes in arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and pH during the anesthetic period

| | Time (min) | | | | |
|--------------------------|------------|------|------|------|------|
| | 30 | 60 | 90 | 120 | 180 |
| PaO ₂ (mmHg) | 546 | 541 | 549 | 541 | 527 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 57.1 | 52.3 | 52.6 | 50.0 | 50.6 |
| pH | 7.35 | 7.38 | 7.39 | 7.41 | 7.40 |

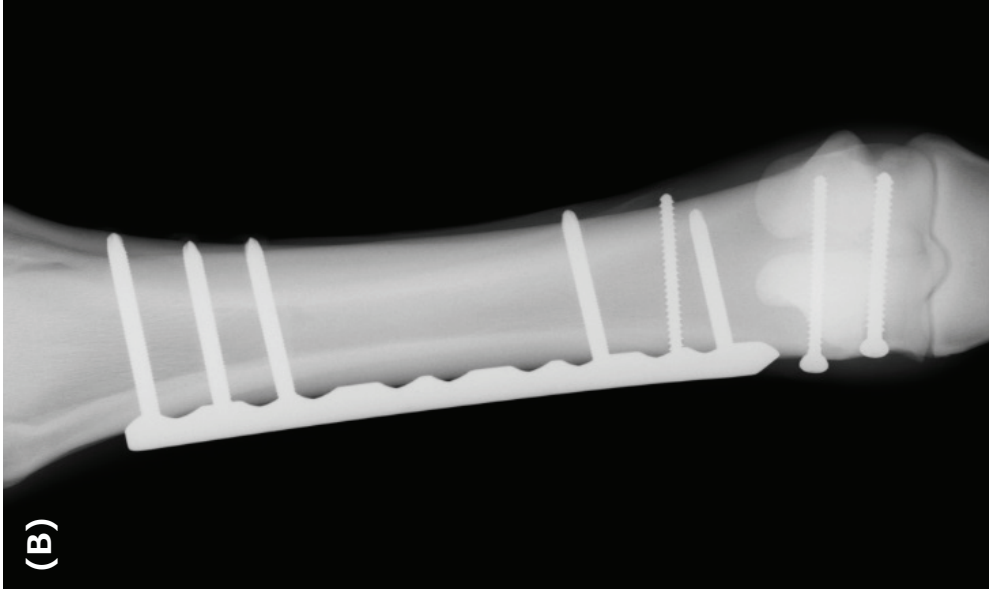
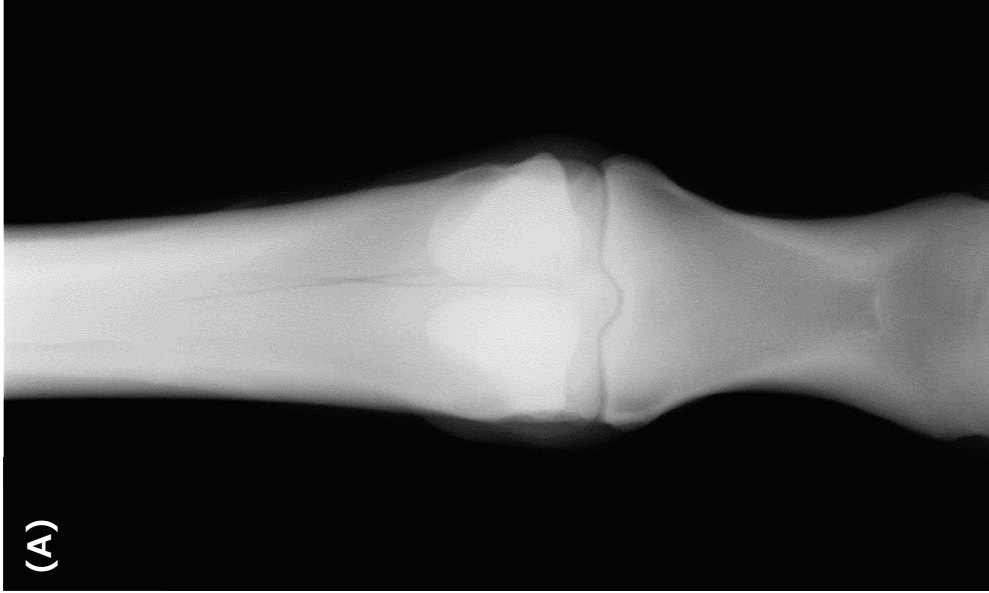


Figure 3-1. Radiographs of the right medial metacarpal condylar fracture before surgery (A) and after surgery with using screws and a 10-hole LCP (B).

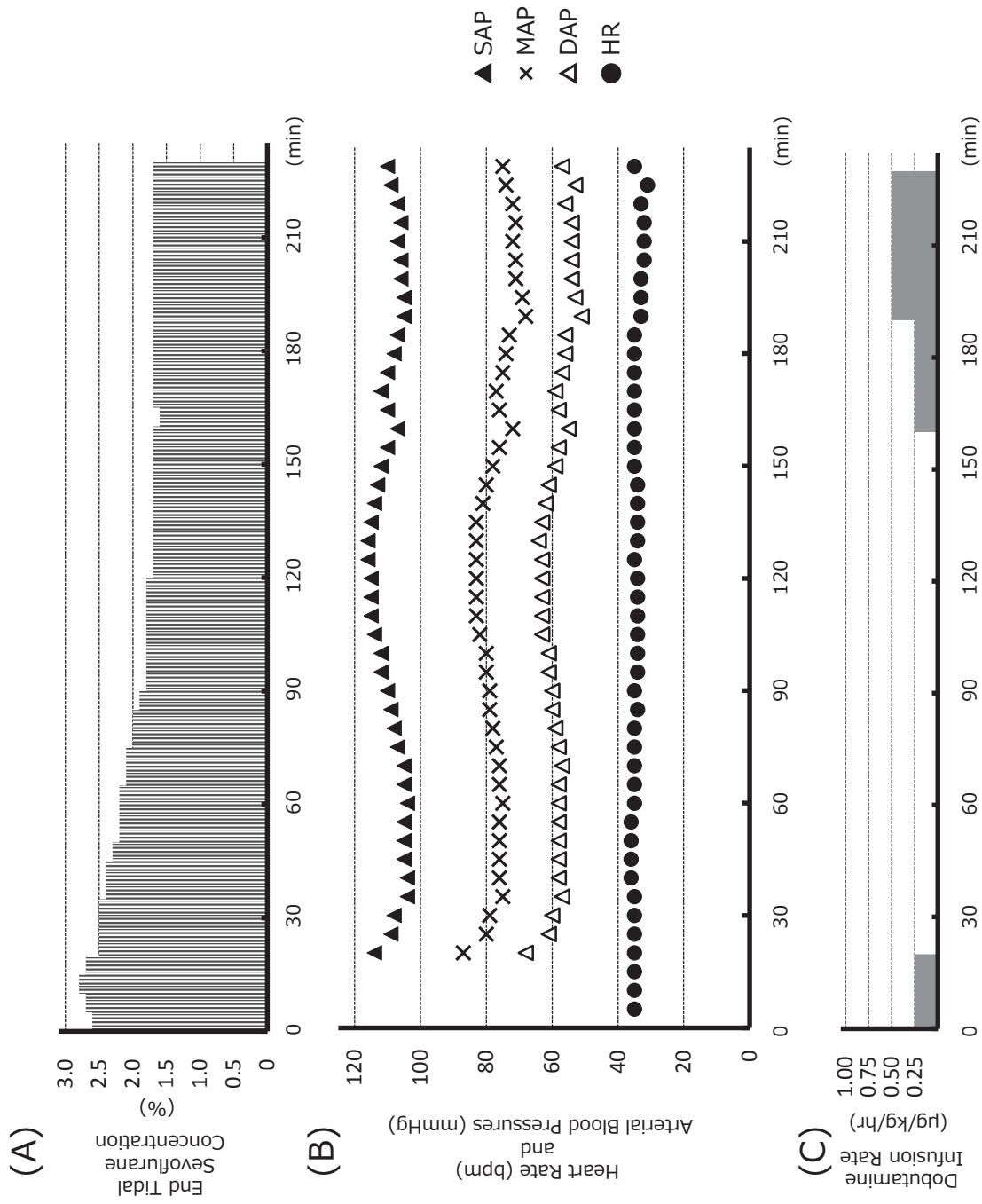


Figure 3-2. Time course changes in $ET_{SEVO}(A)$, cardiovascular variables (B) and dobutamine infusion rate (C) during the anesthetic period.

総 括

馬では麻酔関連事故の発生率が他の動物種に比較して格段に高い。中でも、サラブレッドは、体格の大きさや気性の激しさゆえに、導入期や覚醒期に致命的な事故が起こりやすく、また、麻酔薬の呼吸循環抑制により術後合併症の発生リスクが高まる。このため、導入および覚醒が円滑であり、呼吸循環抑制が最小限である麻酔法が理想的であるが、未だ完璧な麻酔法は存在せず、麻酔関連事故の発生リスクを抑えるための研究が続けられている。

アルファキサロンは、犬および猫において、麻酔前投薬を併用することにより、円滑な導入および良好な筋弛緩が得られ、循環抑制は最小限であり、穏やかな覚醒が得られることが知られている。馬においては、アルファキサロンの臨床応用に向けた検討は十分になされていないが、小動物と同様の効果が得られれば、麻酔法の選択の幅が格段に広がることが期待される。そこで本論文では、サラブレッド競走馬におけるアルファキサロンの臨床薬物特性を明らかにすることを目的に、以下の3実験を行った。

第1章では、アルファキサロンをケタミンおよびチオペンタールと同一条件下で比較することで、アルファキサロンの導入および覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環系に及ぼす影響を評価した。その結果、導入・覚醒の質および呼吸循環系に及ぼす影響は、3薬物ともほぼ同等であることが明らかとなった。これらのことから、アルファキサロンは、サラブレッドにおける麻酔導入薬としてケタミンおよびチオペンタールと同様に有用であると考えられた。ただし、臨床応用にあたっては、グアイフェネシンの麻酔前投与および純酸素吸入が必要であることが示された。馬の麻酔において、導入期および覚醒期は麻酔関連事故が発生しやすい場面であり、円滑な導入や覚醒をもたらす麻酔薬の選択は、馬だけでなく、取扱う関係者の安全を確保する上でも必要不可欠である。本実験の結果は、馬の麻酔をより安全に行う上で、麻酔導入薬の選択の幅を広げることに寄与すると考えられた。

第2章では、サラブレットに対して、2用量のアルファキサロンを投与し、薬物動態学的および薬力学的特性を評価した。その結果、アルファキサロンはサラブレットの血漿中から速やかに消失することが明らかとなった。これらのことから、アルファキサロンはCRIに適した薬理学特性を有すると考えられた。ただし、臨床応用にあたっては、用量依存性の呼吸抑制に特に留意し、純酸素吸入が必須であることが示された。また、サラブレットへの適切な麻酔導入用量を明らかにした。本実験の結果は、サラブレットにおけるアルファキサロンの薬物動態および薬力学に関する第1報であり、臨床応用に際しての基礎データを示した。

第1章および第2章において、アルファキサロンは、循環抑制は最小限である一方、軽度の呼吸抑制を引き起こすことが明らかとなった。さらに、既報によると、スタンダードブレットまたはサラブレットに対して、アルファキサロンを用いたTIVAにより去勢手術を行った場合、RRの減少（5～8 rpm）および低酸素血症（ $\text{PaO}_2 < 55$ または 60 mmHg ）を引き起こし、維持麻酔中の酸素供給が必須であるとも報告されている。経鼻挿管での酸素吸入によって PaO_2 値は改善されることが考えられるが、これらの結果は、アルファキサロンを用いたTIVAには、呼吸管理において限界があることを示唆している。一方、吸入麻酔に静脈麻酔薬を併用するPIVAは、調節呼吸での呼吸管理を行うことにより、この問題点を克服できるため、臨床応用上でアルファキサロンの可能性が広がると予測された。さらに、アルファキサロンを用いたPIVAは、短時間（60～90分）の関節鏡手術において、その有用性が報告されていることから、長時間に及ぶ手術においても同様の効果が期待できると考えられた。

そこで第3章では、サラブレット競走馬の長時間に及ぶ内固定術に対して、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロンーメデトミジンCRIを併用したPIVAにより麻酔管理を行った1症例について報告した。その結果、本麻酔法は、セボフルラン

必要量を減少させ、循環抑制を軽減することにつながったと推察された。これらのことから、セボフルラン吸入麻酔にアルファキサロン-メデトミジン CRI を併用した麻酔法は、サラブレッド競走馬の長時間整形外科手術における PIVA として有用である可能性が示唆された。ただし、その他の外科手術への適応については、さらなる検証が必要であると考えられた。

以上の研究から、アルファキサロンは、サラブレッドにおいて安全性が高く、有用な麻酔薬であり、CRI に適した薬物特性を有すると考えられた。軽度の呼吸抑制が起きるため、臨床応用にあたっては、経鼻挿管での純酸素吸入や吸入麻酔下での調節呼吸が必要である一方、循環系への影響は最小限であるため、吸入麻酔における PIVA としての応用が適していると考えられた。今後は、本研究で得られたアルファキサロンの特性を生かした麻酔法を含め、対象馬の性格、健康状態または手術内容に応じた最適な麻酔法を選択することで、麻酔関連事故の発生率の低下に寄与することを期待する。

引 用 文 献

1. Abass, B. T., Weaver, B. M. Q., Staddon, G. E. and Waterman, A. E. 1994. Pharmacokinetics of thiopentone in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **17**: 331-338.
2. Aida, H., Mizuno, Y. and Hara, H. 1992. Usefulness of midazolam as a preanesthetic agent in horses. *Jpn. J. Vet. Anesth. Surg.* **23**: 141-149.
3. Aida, H., Mizuno, Y., Hobo, S., Yoshida, K. and Fujinaga, T. 1994. Determination of the minimum alveolar concentration (MAC) and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **56**: 1161-1165.
4. Aida, H., Mizuno, Y., Hobo, S., Yoshida, K. and Fujinaga, T. 1996. Cardiovascular and pulmonary effects of sevoflurane anesthesia in horses. *Vet. Surg.* **25**: 164-170.
5. Ambros, B., Duke-Novakovski, T. and Pasloske, K. S. 2008. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **69**: 1391-1398.
6. Aoki, M., Wakuno, A., Kushiro, A., Mae, N., Kakizaki, M., Nagata, S. and Ohta, M. 2017. Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol-guaifenesin-medetomidine and alfaxalone-guaifenesin-medetomidine in Thoroughbred horses undergoing castration. *J. Vet. Med. Sci.* **79**: 2011-2018.
7. Bettschart-Wolfensberger, R., Clarke, K. W., Vainio, O., Aliabadi, F. and Demuth, D. 1999. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Res. Vet. Sci.* **67**: 41-46.

8. Bettschart-Wolfensberger, R., Freeman, S. L., Jäggin-Schmucker, N. and Clarke, K. W. 2001. Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long-term anesthesia in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **62**: 500-507.
9. Bettschart-Wolfensberger, R., Bowen, I. M., Freeman, S. L., Feller, R., Bettschart, R. W., Nolan, A. and Clarke, K. W. 2001. Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **62**: 1428-1435.
10. Brosnan, R. J., Steffey, E. P., Escobar, A., Palazoglu, M. and Fiehn, O. 2011. Anesthetic induction with guaifenesin and propofol in adult horses. *Am. J. Vet. Res.* **72**: 1569-1575.
11. Brouwer, G. J., Hall, L. W. and Kuchel, T. R. 1980. Intravenous anaesthesia in horses after xylazine premedication. *Vet. Rec.* **107**: 241-245.
12. Bryant, C. E., England, G. C. and Clarke, K. W. 1991. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet. Rec.* **129**: 421-423.
13. Bueno, A. C., Cornick-Seahorn, J., Seahorn, T. L., Hosgood, G. and Moore, R. M. 1999. Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. *Am. J. Vet. Res.* **60**: 1371-1376.
14. Carroll, G. L., Hooper, R. N., Rains, C. B., Martinez, E. A., Matthews, N. S., Hartsfield, S. M. and Bebeau, M. H. 1998. Maintenance of anaesthesia with sevoflurane and oxygen in mechanically-ventilated horses subjected to exploratory laparotomy treated with intra- and post operative anaesthetic adjuncts. *Equine Vet. J.* **30**: 402-407.

15. Clarke, K. W. and Hall, L. W. 1990. A survey of anaesthesia in small animal practice. *J. Ass. Vet. Anaesth.* **17**: 4-10.
16. Clarke, R. S., Dundee, J. W., Garrett, F.T., McArdle, G. K. and Sutton, J. A. 1975. Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* **47**: 575-585.
17. Clark-Price, S. C. 2013. Recovery of horses from anesthesia. *Vet. Clin. Equine* **29**: 223-242.
18. Creighton, C. M., Lemke, K. A., Lamont, L. A., Horney, B. S. and Doyle, A. J. 2012. Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **240**: 998-1002.
19. Deutsch, J., Ekiri, A. and de Vries, A. 2017. Alfaxalone for maintenance of anaesthesia in ponies undergoing field castration: continuous infusion compared with intravenous boluses. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**: 832-840.
20. Dodman, N.H. 1980. Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet. Rec.* **107**: 481-483.
21. Driessen, B., Nann, L., Benton, R. and Boston, R. 2006. Differences in need for hemodynamic support in horses anesthetized with sevoflurane as compared to isoflurane. *Vet. Anaesth. Analg.* **33**: 356-367.
22. Ferré, P. J., Pasloske, K., Whittam, T., Ranasinghe, M. G., Li, Q. and Lefebvre, H. P. 2006. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet. Anaesth. Analg.* **33**: 229-236.
23. Ferreira, T. H., Brosnan, R. J., Shilo-Benjamini, Y., Moore, S. B. and Hollingsworth, S. R. 2013. Effects of ketamine, propofol, or thiopental

- administration on intraocular pressure and qualities of induction of and recovery from anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* **74**: 1070-1077.
24. Fisher, R. J. 1984. A field trial of ketamine anaesthesia in the horse. *Equine Vet. J.* **16**: 176-179.
25. Goodrich, L. R., Nixon, A. J., Conway, J. D., Morley, P. S., Bladon, B. M. and Hogan, P. M. 2014. Dynamic compression plate (DCP) fixation of propagating medial condylar fractures of the third metacarpal/metatarsal bone in 30 racehorses: retrospective analysis (1990-2005). *Equine Vet. J.* **46**: 695-700.
26. Goodwin, W. A., Keates, H. L. and Pasloske, K. 2009. Total intravenous anaesthesia (TIVA) in the horse with alfaxalone (abstract). pp. 87. In: Proceedings of the 10th World Congress of Veterinary Anaesthesiology, Glasgow, UK.
27. Goodwin, W. A., Keates, H. L., Pasloske, K., Pearson, M., Sauer, B. and Ranasinghe, M. G. 2011. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the injectable anaesthetic alfaxalone in the horse. *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 431-438.
28. Goodwin, W. A., Keates, H. L., Pasloske, K., Pearson, M., Sauer, B. and Ranasinghe, M. G. 2012. Plasma pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in neonatal foals after an intravenous bolus of alfaxalone following premedication with butorphanol tartrate. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 503-510.
29. Goodwin, W. A., Keates, H. L., Pearson, M. and Pasloske, K. 2013. Alfaxalone and medetomidine intravenous infusion to maintain anaesthesia in colts undergoing field castration. *Equine Vet. J.* **45**: 315-319.

30. Goodwin, W.A., Pasloske, K., Keates, H.L., Ranasinghe, M.G., Woldeyohannes, S. and Perkins, N. 2019. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg.* **46**: 188-199.
31. Granados, M. M., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, A., Funes, F. J., Morgaz, J., Navarrete, R., Carrillo, J. M., Rubio, M., Muñoz-Rascón, P., Gómez de Segura, I. A. and Gómez-Villamandos, R. 2012. Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep. *Vet. Rec.* **171**: 125.
32. Grandy, J.L., Steffey, E. P., Hodgson, D. S. and Woliner, M. J. 1987. Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* **48**: 192-197.
33. Greene, S. A., Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J. and Benson, G. J. 1986. Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **47**: 2364-2367.
34. Grimsrud, K. N., Mama, K. R., Steffey, E. P. and Stanley, S. D. 2012. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 38-48.
35. Grosenbaugh, D. A. and Muir, W. W. 1998. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* **59**: 101-106.
36. Hall, L. W. and Taylor, P. M. 1981. Clinical trial of xylazine with ketamine in equine anaesthesia. *Vet. Rec.* **108**: 489-493.

37. Hubbell, J. A., Kelly, E. M., Aarnes, T. K., Bednarski, R. M., Lerche, P., Liu, Z. and Lakritz, J. 2013. Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses. *Equine Vet. J.* **45**: 721-725.
38. Ida, K. K., Fantoni, D. T., Ibiapina, B. T., Souto, M. T., Zoppa, A. L., Silva, L. C. and Ambrósio, A. M. 2013. Effect of postoperative xylazine administration on cardiopulmonary function and recovery quality after isoflurane anesthesia in horses. *Vet. Surg.* **42**: 877-884.
39. James, F. M. and Richardson, D. W. 2006. Minimally invasive plate fixation of lower limb injury in horses: 32 cases (1999-2003). *Equine Vet. J.* **38**: 246-251.
40. Keates, H. L., van Eps, A. W. and Pearson, M. R. 2012. Alfaxalone compared with ketamine for induction of anaesthesia in horses following xylazine and guaifenesin. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 591-598.
41. Kerr, C. L., McDonell, W. N. and Young, S. S. 1996. A comparison of romifidine and xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse. *Can. Vet. J.* **37**: 601-609.
42. Klöppel, H. and Leece, E. A. 2011. Comparison of ketamine and alfaxalone for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing castration. *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 37-43.
43. Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Takao, K., Matsunaga, S., Mochizuki, M. and Sasaki, N. 1999. Comparison of sedative effects of medetomidine-midazolam, acepromazine-butorphanol and midazolam-butorphanol in dogs. *Zentralbl Veterinarmed A.* **46**: 141-148.

44. Langley, M. S. and Heel, R. C. 1988. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* **35**: 334-372.
45. Leece, E. A., Girard, N. M. and Maddern, K. 2009. Alfaxalone in cyclodextrin for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing field castration. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**: 480-484.
46. nd Leece, E. A. 2010. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet. Anaesth. Analg.* **37**: 7-13.
47. Mama, K. R., Steffey, E. P. and Pascoe, P. J. 1995. Evaluation of propofol as a general anesthetic for horses. *Vet. Surg.* **24**: 188-194.
48. Mama, K. R., Steffey, E. P. and Pascoe, P. J. 1996. Evaluation of propofol for general anesthesia in premedicated horses. *Am. J. Vet. Res.* **57**: 512-516.
49. Maney, J. K., Shepard, M. K., Braun, C., Cremer, J. and Hofmeister, E. H. 2013. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 237-244.
50. Mathis, A., Pinelas, R., Brodbelt, D. C. and Alibhai, H. I. 2012. Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 282-290.
51. Matthews, N. S., Hartsfield, S. M., Mercer, D., Bealeau, M. H., and MacKenthun, A. 1998. Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet. Surg.* **27**: 480-485.
52. Matthews, N. S., Hartsfield, S. M., Hague, B., Carroll, G. L. and Short, C. E. 1999. Detomidine-propofol anesthesia for abdominal surgery in horses. *Vet. Surg.* **28**: 196-201.

53. Mizuno, Y., Aida, H., Hara, H. and Fujinaga, T. 1994. Cardiovascular effects of intermittent positive pressure ventilation in the anesthetized horse. *J. Vet. Med. Sci.* **56**: 39-44.
54. Muir, W. W., Skarda, R. T. and Milne, D. W. 1977. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* **38**: 195-201.
55. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whittem, T. 2008. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 451-462.
56. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whittem, T. 2009. The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**: 42-54.
57. Nolan, A. M. and Hall, L. W. 1985. Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol. *Equine Vet. J.* **17**: 394-398.
58. Nolan, A., Reid, J., Welsh, E., Flaherty, D., McCormack, R. and Monteiro, A. M. 1996. Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Res. Vet. Sci.* **60**: 262-266.
59. Ohmura, H., Okano, A., Mukai, K., Fukuda, K. and Takahashi, T. 2016. Cardiorespiratory and anesthetic effects of combined alfaxalone, butorphanol, and medetomidine in Thoroughbred horses. *J. Equine Sci.* **27**: 7-11.
60. Ohta, M., Wakuno, A., Okada, J., Kodaira, K., Nagata, S., Ito, M. and Oku, K. 2010. Effects of intravenous fentanyl administration on end-tidal sevoflurane concentrations in thoroughbred racehorses undergoing orthopedic surgery. *J. Vet. Med. Sci.* **72**: 1107-1111.

61. Oku, K., Yamanaka, T., Ashihara, N., Kawasaki, K., Mizuno, Y. and Fujinaga, T. 2003. Clinical observations during induction and recovery of xylazine-midazolam-propofol anesthesia in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **65**: 805-808.
62. Pasloske, K., Sauer, B., Perkins, N. and Whittem, T. 2009. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **32**: 510-513.
63. Richey, M. T., Holland, M. S., McGrath, C. J., Dodman, N. H., Marshall D. B., Court, M. H., Norman, W. M. and Seeler, D. C. 1990. Equine post-anesthetic lameness. A retrospective study. *Vet. Surg.* **19**: 392-397.
64. Santos, M., Fuente, M., Garcia-Iturralde, R., Herran, R., Lopez-Sanroman, J. and Tendillo, F. J. 2003. Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equine Vet. J.* **35**: 170-175.
65. Schwarz, A., Kalchofner, K., Palm, J., Picek, S., Hartnack, S. & Bettschart-Wolfensberger, R. 2014. Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.* **41**: 480-490.
66. Sebel, P. S. and Lowdon, J. D. 1989. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* **71**: 260-277.
67. Tavernor, W. D. and Lees, P. 1970. The influence of thiopentone and suxamethonium on cardiovascular and respiratory function in the horse. *Res. Vet. Sci.* **11**: 45-53.
68. Tokushige, H., Ohta, M., Okano, A., Kuroda, T., Kakizaki, M., Ode, H., Aoki, M., Wakuno, A. and Kawasaki, K. 2015. Effects of medetomidine constant rate

- infusion on sevoflurane requirement, cardiopulmonary function, and recovery quality in thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery. *J. Equine Vet. Sci.* **35**: 83-87.
69. Tokushige, H., Kushiro, A., Okano, A., Maeda, T., Ito, H., Wakuno, A., Nagata, S. and Ohta M. 2018. Clinical evaluation of constant rate infusion of alfaxalone-medetomidine combined with sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery. *Acta Vet. Scand.* **60**: 50.
70. Valverde, A. 2013. Balanced anesthesia and constant-rate infusions in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* **29**: 89-122.
71. Virtanen, R., Savola, J. M., Saano, V. and Nyman, L. 1988. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* **150**: 9-14.
72. Wagner, A. E., Dunlop, C. I., Wertz, E. M. and Champman, P. L. 1996. Evaluations of five common induction protocols by comparison of hemodynamic responses to surgical manipulation in halothane-anesthetized horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **208**: 252-257.
73. Wallin, R. F., Regan, B. M., Napoli, M. D. and Stern, I. J. 1975. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth. Analg.* **54**: 758-766.
74. Waterman, A. E., Robertson, S. A. and Lane, J. G. 1987. Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse. *Res. Vet. Sci.* **42**: 162-166.
75. Watkins, S. B., Watney, G. C., Hall, L. W. and Houlton, J. E. 1987. A clinical trial of three anaesthetic regimens for the castration of ponies. *Vet. Rec.* **120**: 274-276.

76. Whittam, T., Pasloske, K. S., Heit, M. C. and Ranasinghe, M. G. 2008. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **31**: 571-579.
77. Yamanaka, T., Oku, K., Koyama, H. and Mizuno, Y. 2001. Time-related changes of the cardiovascular system during maintenance anesthesia with sevoflurane and isoflurane in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **63**: 527-532.
78. Yamashita, K., Tsubakishita, S., Futaok, S., Ueda, I., Hamaguchi, H., Seno, T., Katoh, S., Izumisawa, Y., Kotani, T. and Muir, W. W. 2000. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **62**: 1025-1032.
79. Yamashita, K., Muir, W. W., Tsubakishita, S, Abrahamsen, E., Lerch, P., Hubbell, J. A., Bednarski, R. M., Skarda, R. T., Izumisawa, Y. and Kotani, T. 2002. Clinical comparison of xylazine and medetomidine for premedication of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **221**: 1144-1149.
80. Young, S. S. and Taylor, P. M. 1993. Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases. *Equine Vet. J.* **25**: 147-151.
81. Zaki, S., Ticehurst, K. and Miyaki, Y. 2009. Clinical evaluation of Alfaxan-CD(R) as an intravenous anaesthetic in young cats. *Aust. Vet. J.* **87**: 82-87.
82. 日本中央競馬会馬事部. 2017. 競走馬保健衛生年報. 日本中央競馬会: 1-27.

謝 辭

本論文を取りまとめるにあたり、懇切なご指導を賜り、ご高閲をいただいた帯広畜産大学教授 南保 泰雄 博士に心より感謝申し上げます。また、本論文の審査において貴重なご助言をいただいた、帯広畜産大学教授 宮原 和郎 博士，岩手大学教授 佐藤 繁 博士，東京農工大学准教授 佐々木 一昭 博士，岐阜大学大学院客員教授 佐藤 文夫 博士，岐阜大学教授 森 崇 博士ならびに准教授 柴田 早苗 博士に深謝いたします。

本研究の実験計画の立案，遂行および論文の執筆にあたり，終始熱心なご指導をいただいた，JRA 競走馬総合研究所 太田 稔 博士に心より感謝いたします。また，薬物動態解析および論文の執筆にあたり，多大なるご協力をいただいた競走馬理化学研究所 永田 俊一 博士ならびに南島 陽平 修士に深謝いたします。また，実験の遂行にあたり多大なるご協力をいただいた当時の JRA 美浦トレーニング・センター競走馬診療所の皆様に心よりお礼申し上げます。特に，久代 明日香 獣医師ならびに青木 基記 獣医師に多大なるご協力をいただき，心よりお礼申し上げます。さらに，本研究の遂行を叱咤激励してくれた遠藤 祥郎 博士，黒田 泰輔 博士ならびに藤木 亮介 獣医師に厚くお礼申し上げます。

最後に，本研究の遂行を応援し，いつも私を支えてくれる家族に心から感謝の意を表します。